



Europäisches Patentamt  
European Patent Office  
Office européen des brevets

Publication number:

**0 080 053**  
**A1**

**EUROPEAN PATENT APPLICATION**

Application number: **82109250.9**

Int. Cl.<sup>3</sup>: **C 07 D 249/08, A 61 K 31/41**

Date of filing: **07.10.82**

Priority: **20.10.81 GB 8131657**

Applicant: **GRUPPO LEPETIT S.P.A., 8, Via Roberto Lepetit, I-20124 Milano (IT)**

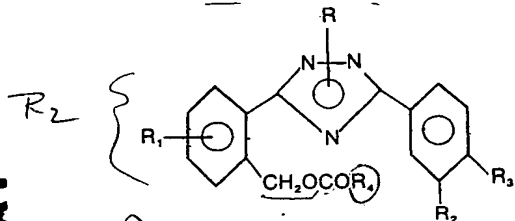
Date of publication of application: **01.06.83**  
Bulletin 83/22

Designated Contracting States: **AT BE CH DE FR GB IT LI LU NL SE**

Inventor: **Galliani, Giulio, 1, Via Biancamano, Monza (Milano) (IT)**  
Inventor: **Omodei-Sale, Amedeo, 57, Via Papa Giovanni XXIII, Voghera (Pavia) (IT)**  
Inventor: **Consonni, Pietro, 18, Via Angera, Milano (IT)**  
Inventor: **Assandri, Alessandro, 11, Via Cesare Battisti, Mariano Comense (Como) (IT)**

**3,5-Diphenyl-1H-1,2,4-triazoles with contragestational activity, pharmaceutical compositions thereof and process for their preparation.**

**3,5-diphenyl-1H-1,2,4-triazoles with contragestational activity of the following formula**



wherein  $R$  may be located on one or the other of the two adjacent nitrogen atoms and may represent hydrogen or a group  $R_4CO-$  wherein  $R_4$  is an aliphatic saturated or unsaturated hydrocarbyl containing from 1 to 20 carbon atoms,  $R_1$ ,  $R_2$  and  $R_3$  each independently are selected from hydrogen, lower alkyl and lower alkoxy or  $R_2$  and  $R_3$  together may represent a methylenedioxy group, and  $R_4$  is an aliphatic saturated or unsaturated hydrocarbyl group of from 1 to 20 carbons, with the proviso that when  $R$  is hydrogen or an  $R_4CO-$  group wherein  $R_4$  contains 4 or less carbon atoms,  $R_4$  must contain 5 or more carbons.

These compounds have proven to be highly effective in terminating pregnancy in several animal species after a single parenteral injection.

*closest*

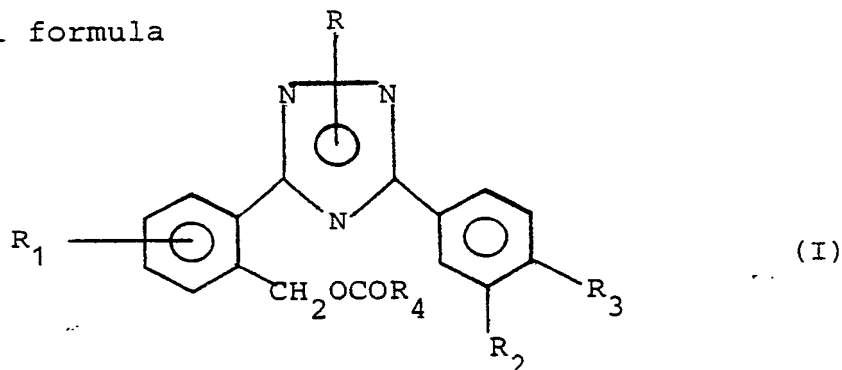
3,5-DIPHENYL-1H-1,2,4-TRIAZOLES WITH CONTRAGESTATIONAL  
ACTIVITY, PHARMACEUTICAL COMPOSITIONS THEREOF AND  
PROCESS FOR THEIR PREPARATION

5

The present invention relates to a new class of 3,5-di-  
phenyl-1H-1,2,4-triazoles with contragestational activity,  
10 to the pharmaceutical compositions containing them and  
to the process for their preparation.

More particularly the compounds which are the first  
object of the present invention have the following  
general formula

15



20

wherein R may be located on one or the other of the two  
adjacent nitrogen atoms and may represent hydrogen or a  
group  $R_5CO-$  wherein  $R_5$  is an aliphatic, saturated or  
unsaturated, hydrocarbyl containing from 1 to 20 carbon  
25 atoms,  $R_1$ ,  $R_2$  and  $R_3$  each independently, are selected  
from hydrogen, lower alkyl and lower alkoxy or  $R_2$  and  $R_3$   
taken together may represent a methylenedioxy group,  
and  $R_4$  is an aliphatic, saturated or unsaturated, hydro-  
carbyl group of from 1 to 20 carbon atoms, with the  
30 proviso that when R is hydrogen or an  $R_5CO$  group

wherein  $R_5$  is an aliphatic, saturated or unsaturated, hydrocarbyl of 4 or less carbon atoms,  $R_4$  must contain 5 or more carbons.

For the scope of the present invention the term "aliphatic, saturated or unsaturated, hydrocarbyl", designates straight or branched alkyl, alkenyl and alkynyl groups, which may contain more than one double or triple bond. The terms "lower alkyl" and "lower alkoxy" refer to straight or branched alkyl and alkoxy groups having 1,2,3 or 4 carbon atoms.

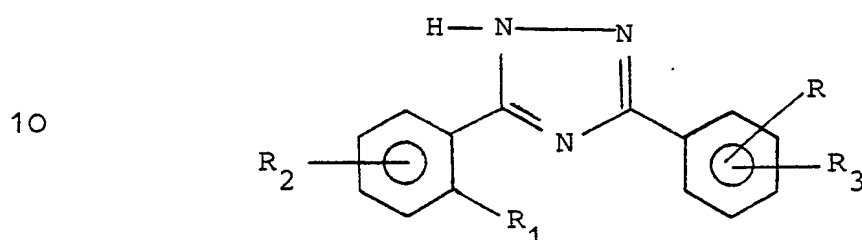
A preferred group of compounds of the present invention comprises those compounds of formula I wherein R may be located on one or the other of the two adjacent nitrogen atoms and may represent hydrogen or an  $R_5$ -CO group wherein  $R_5$  is an aliphatic saturated hydrocarbyl rest of from 1 to 6 carbon atoms,  $R_1$  is hydrogen,  $R_2$  is a lower alkoxy group,  $R_3$  is selected from hydrogen, lower alkyl or lower alkoxy, or  $R_2$  and  $R_3$  taken together represent a methylenedioxy group, and  $R_4$  is an aliphatic saturated hydrocarbyl rest of 5 to 20 carbon atoms.

A most preferred group of compounds of the present invention comprises those compounds of formula I wherein R is hydrogen,  $R_1$  is hydrogen,  $R_2$  is methoxy or ethoxy,  $R_3$  is hydrogen, methyl, methoxy, or ethoxy, or  $R_2$  and  $R_3$  taken together represent a methylenedioxy group, and  $R_4$  is an aliphatic saturated hydrocarbyl group of 8 to 14 carbon atoms.

The compounds of the present invention have proven to be highly effective agents for the termination of pregnancy

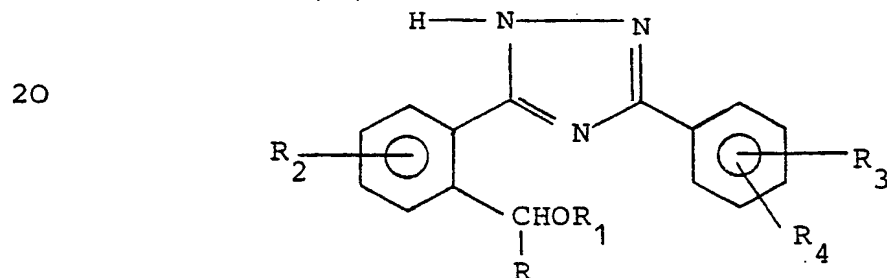
in several animal species after a single parenteral injection.

3,5-Diphenyl-triazoles with contragestational activity are already known from the prior-art, more particularly Belgian patent 866,728 describes a class of 3,5-disubstituted-1,2,4-triazoles of the formula



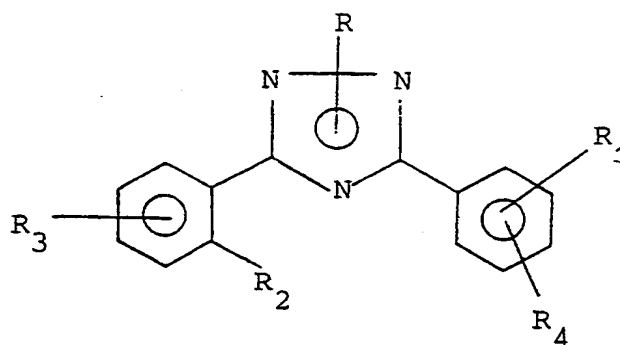
characterized by the presence of a lower alkyl group at the ortho position of one of the phenyl rings ( $R_1$  is defined as a  $(C_1-C_4)$  alkyl group).

European patent application publication No. 11,129 describes 1,2,4-triazole derivatives of the formula



wherein R represents hydrogen or methyl and  $R_1$  stands for hydrogen or  $(C_1-C_4)$  alkyl or R and  $R_1$  taken together may represent an additional bond between the carbon and the oxygen atoms.

Finally, Belgian patent 879,732 describes a class of compounds of the formula



5 wherein, inter alia, R represents hydrogen or a group  
 $R_5$ -CO wherein  $R_5$  may represent a  $(C_1-C_4)$ alkyl,  $(C_2-C_4)$ al-  
 10 kenyl or  $(C_2-C_4)$ alkynyl group and  $R_2$  stands for the  
 group  $-CH-OR_8$  wherein  $R_7$  is hydrogen or methyl and  $R_8$  is  
 $R_5$ -CO.  $R_7$

In the above references, pharmacological data showing the  
 high contragestational effectiveness of representative  
 15 compounds of the above classes, following multiple dose  
 treatments (5 days), were reported. However, the compounds  
 described in the above patents and patent application,  
 when tested according to a single dose treatment sche-  
 dule, resulted to below active, requiring for pregnancy  
 20 arrest doses much higher than the present compounds.

The compounds of the present invention make up a class  
 of new non-hormonal, non-prostaglandin like, post-coital,  
 post-implantation antifertility agents particularly  
 25 useful for terminating pregnancy in mammals following a  
 single dose treatment.

They were found to be effective at very low doses, in  
 some instances ranging between one twentieth and one  
 thirtieth of the dose of prior-art compounds required  
 30 in the same test.

The pregnancy-terminating activity of the compounds of the present invention has been assessed by carrying out experiments in rats. In particular, female Sprague Dawley rats weighing 200-230 g were mated and the presence of sperm in the vagina was taken as evidence of mating. The day the sperm was detected, was considered day one of pregnancy. Pregnancy was later confirmed at the time of autopsy by the presence of implantation sites in the uterus.

Test compounds dissolved in sesame oil containing 20% benzyl benzoate (or suspended if insoluble), were administered subcutaneously, in a single injection, on day 7 of gestation. The animals were then autopsied on day 16 of pregnancy and the uteri were examined for evidence of pregnancy (implantation sites, fetal resorption or live fetuses), hemorrhage, and evidence of abnormalities of the uterus, placenta or fetuses.

The compounds were tested at different doses in order to study the dose-activity relationship and their activity has been expressed in following Table I as  $ED_{50}$  values. These values identify the dose levels which terminate pregnancy (absence of live fetuses) in 50% of the treated animals. For comparison purposes, below the dashed line, the  $ED_{50}$  of some related triazoles previously disclosed (Belgian patents 866,728 and 879,732 and European patent application publication No. 11,129), are reported.

TABLE I

PREGNANCY TERMINATION ACTIVITY IN RATS AFTER A SINGLE  
SUBCUTANEOUS INJECTION AT DAY 7 OF GESTATION

5	Compound of Example No.	ED <sub>50</sub> mg/kg
	1	13
	2	2
	3	4
	4	2
10	6	2
	7	2
	8	10
	9	7
	10	4
15	11	8
-----		
20	5-(2-Hydroxymethylphenyl)-3-(3-methoxyphenyl)-1H-1,2,4-triazole described in example 1 of European patent application Publication No. 11,129	40 (given suspended instead of dissolved)
	5-(2-Ethylphenyl)-3-(3-methoxyphenyl)-1H-1,2,4-triazole described in example 13 of Belgian patent 866,728	35
25	5-(2-Acetyloxymethylphenyl)-3-(3-methoxyphenyl)-1H-1,2,4-triazole described in example 24 of Belgian patent 879,732	50
30		

For use in terminating pregnancy, the compounds of the present invention are embodied into injectable dosage forms and administered subcutaneously or intramuscularly.

Such compositions are formulated using a  
5 non-aqueous vehicle. As an example oils of vegetable origin or fat esters such as sesame oil, corn oil, peanut oil, cotton seed oil, and ethyl oleate can suitably be employed.

Other oily vehicles may as well be used provided that  
10 they are safe in the volume administered and do not interfere with the therapeutic efficacy of the preparation.

As known to the art skilled man, these preparations may also contain antimicrobial agents, to prevent growth  
15 of microorganisms in the preparation, and antioxidants, essentially to prevent the development of rancidity of the oily vehicle.

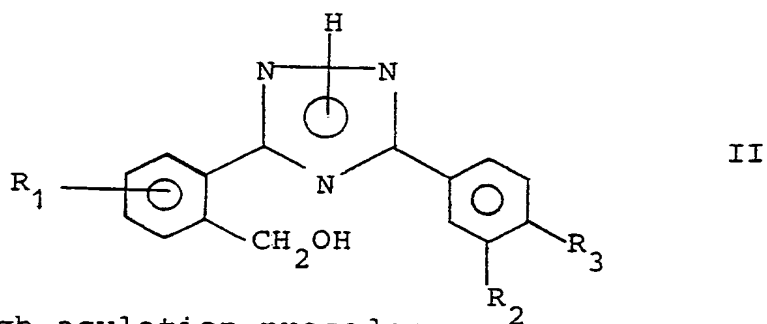
These dosage forms in general contain from 1 to 10% (w/v) of active principle, where the optimum ratio  
20 depends on the selected dose and the species and size of the animal to be treated.

25

30



The compounds of the present invention can be prepared starting from the corresponding 2-hydroxymethylphenyl derivatives of formula II



through acylation procedures. More particularly, when compounds of formula I are desired wherein R is a group  $R_5\text{-CO}$  wherein  $R_5$  has the same meaning as  $R_4$ , the acylation reaction is preferably carried out by treating the 2-hydroxymethylphenyl derivative II with an excess over the stoichiometric of a suitably selected acylating agent of formula  $R_4\text{-COX}$  wherein X is a halogen atom, preferably chlorine, or the group  $R_4\text{-CO-O-}$ .

The reaction is carried out in the presence of an acid binding agent, e.g. a tertiary organic nitrogen base, such as for instance, trimethylamine, triethylamine, pyridine, pycoline, collidine and analogs, at a temperature which may vary from room temperature to the reflux temperature of the reaction mixture. The reaction may run either in the absence or in the presence of an organic solvent. If employed, preferred organic solvents are selected from dioxane, tetrahydrofuran, methylene-chloride, 1,2-dichloroethane, benzene and the like.

It has also been observed that the tertiary base may act as the solvent as well.

If desired, the N,O-diacyl derivatives thus obtained, may be subjected to a mild alkaline hydrolysis thus yielding the corresponding compounds I wherein R is hydrogen.

5 In the actual practice, the hydrolysis is carried out by contacting a molar proportion of the predetermined triazole substrate with about two molar equivalents of a mild alkaline agent, e.g. diluted aqueous sodium or potassium bicarbonate, in the presence of an organic  
10 solvent, e.g. dioxane, tetrahydrofuran and analogs, at a temperature comprised between room temperature and the boiling temperature of the reaction mixture.

Alternatively, compounds of formula I wherein R is hydrogen may also be prepared by using only one molar  
15 proportion of the acylating agent per mole of starting 2-hydroxymethylphenyl triazole and optionally transforming the small amount of N,O-diacyl derivative which forms, into the desired O-acyl derivative by transesterification with methanol and alkali metal carbonates.

20 However, a preferred method for selectively acylating the hydroxymethyl group consists in reacting the starting compound of formula II with one molar proportion or a slight excess of the suitably selected acylating agent and a tertiary organic nitrogen base,  
25 as seen above, in the presence of catalytic amounts of 4-dimethylamino-pyridine.

Compounds of formula I wherein R is a group  $R_5$ -CO wherein  $R_5$  is different from  $R_4$  are then prepared, if  
30 desired, from the corresponding compounds of formula I wherein R is hydrogen, prepared as described above,

by following the general method described before but using, as the acylating agent, a suitably selected acyl halide or anhydride of formula  $R_5\text{-COY}$  wherein Y stands for a halogen atom or the group  $\text{-O-CO-R}_5$ .

5 Also in this case the reaction requires the presence of an acid binding agent as seen above, while the presence of a solvent is not strictly necessary. However, when a solvent is employed it is generally selected from anhydrous inert organic solvents, e.g. benzene,  
10 toluene, methylene chloride, dioxane, tetrahydrofuran, or mixtures thereof.

According to what is known from the chemical literature (see Kubota and Uda, Chem. Pharm. Bull. 23(5), 955 (1975),  
15 the 3,5-disubstituted 1,2,4-triazoles of formula I wherein R is hydrogen, are to be regarded as a mixture of two tautomeric forms, i.e. those in which the hydrogen atom is located on one or the other of the two adjacent nitrogen atoms. At ordinary temperature, these forms  
20 are in a state of dynamic equilibrium, i.e. they rapidly exchange into each other, and, depending on the nature of the substituents at the 3 and 5 positions, a form may predominate on the other one. However, for numbering purposes, in these N-unsubstituted triazoles the phenyl  
25 group bearing the  $\text{-CH}_2\text{OCOR}_4$  substituent is conventionally assigned the position 5 and the other the position 3. When, according to the acylation procedures seen above, compounds of formula I wherein R is other than hydrogen are prepared, they may be obtained as single compounds  
30 wherein the substituent R is located on one only of the

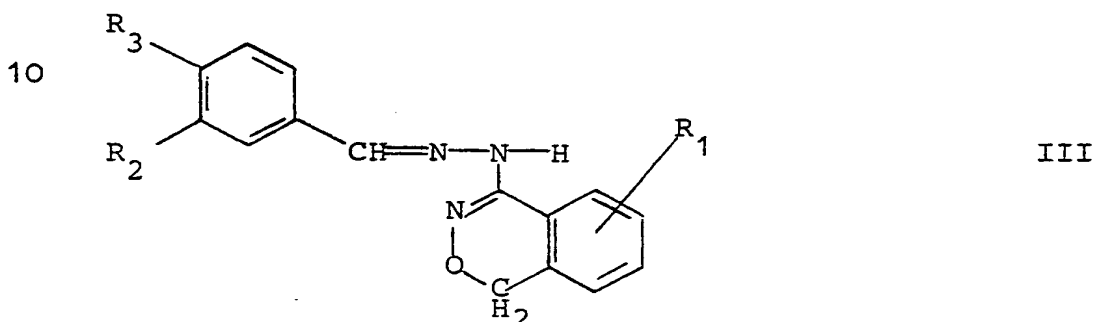
two adjacent nitrogen atoms, as well as a mixture of the two possible isomers. In any case, if a mixture of isomers, which possesses the same degree of anti-reproductive activity of the single compounds is obtained,

5 this can be separated into the single components by means of known chemico-physical techniques. An example illustrating the way a mixture can be resolved into the single components is the fractional crystallization, which is based on the different solubilities of  
10 the components in a predetermined solvent at different temperatures. Suitable solvents which may be advantageously employed in this method are selected from hexane, ethyl acetate, (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)alkyl ethers, methylene chloride, light petroleum and mixtures thereof. A further illustrative example is represented by the column  
15 chromatography on non-acid, buffered supports, e.g. pH 7 buffered silica-gel. A third illustrative example is represented by the preparative high pressure liquid chromatography (preparative HPLC), which is carried out  
20 by employing suitable columns, as an example silica-gel esterified with octylsilane or octadecylsilane. Other obvious procedures useful for resolving a mixture of isomers into the single components are intended to fall within the scopes of the invention.

25 In numbering these N-substituted triazoles, the nitrogen atom bearing the substituent R is conventionally assigned the number 1 and the adjacent nitrogen atom the number 2.

The 2-hydroxymethylphenyl derivatives of formula II, used as starting materials in the process of the present invention, can be prepared by different methods generally known in literature. As an example the method described in European patent application publication No. 11,129 can suitably be employed.

This method consists in the rearrangement of hydrazones of substituted benzaldehydes with 4-hydrazino-1H-2,3-benzoxazines of formula III



15 wherein  $R_1$ ,  $R_2$ , and  $R_3$  are as defined above.

This rearrangement simply occurs by refluxing the hydrazone III in a high boiling inert organic solvent, such as for instance, xylene, N,N-dimethylformamide, and halogenated aromatic hydrocarbons, for about 30 minutes and then recovering the compound II by filtration.

Another suitable method for the preparation of the 2-hydroxymethylphenyl derivatives of formula II, consists in the oxidation of the corresponding 2-methylphenyl triazoles, either directly to the alcohol II or to the corresponding carboxylic acid followed by a reduction of this latter to the alcohol II.

In the former case, ceric ammonium nitrate or silver (II)

oxide are the oxidizing agents which may be suitably employed, while in the latter, the oxidative step is carried out with any of the several oxidizers known in the art to transform a methyl group on an aromatic  
5 ring to a -COOH group, such as permanganate, nitric acid, and dichromate, and the reductive step is easily performed with a metal hydride.

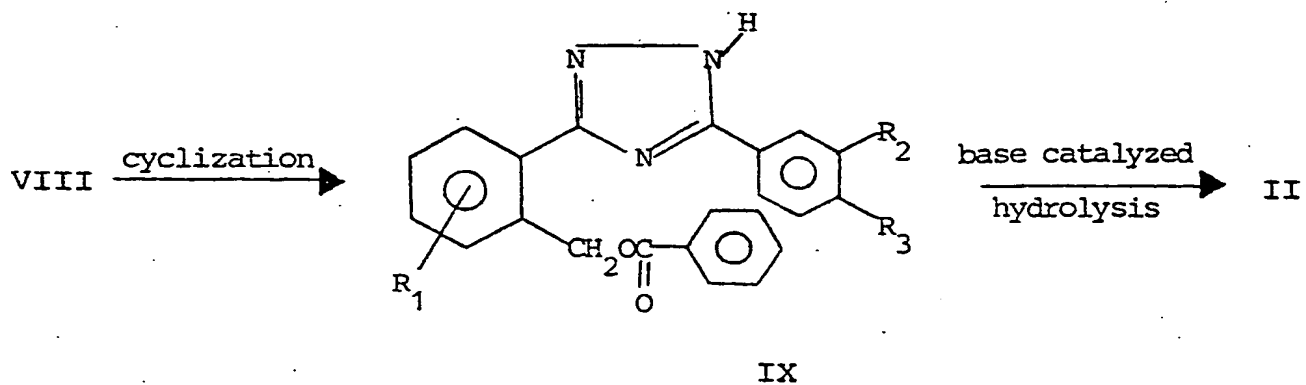
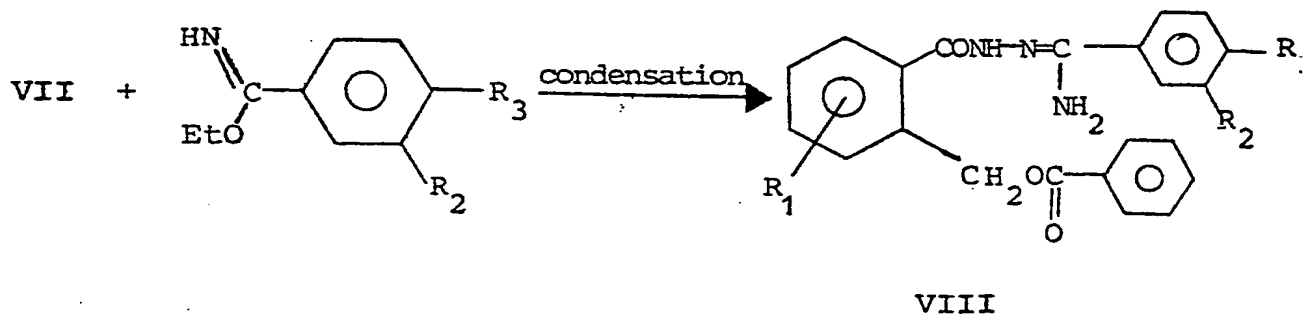
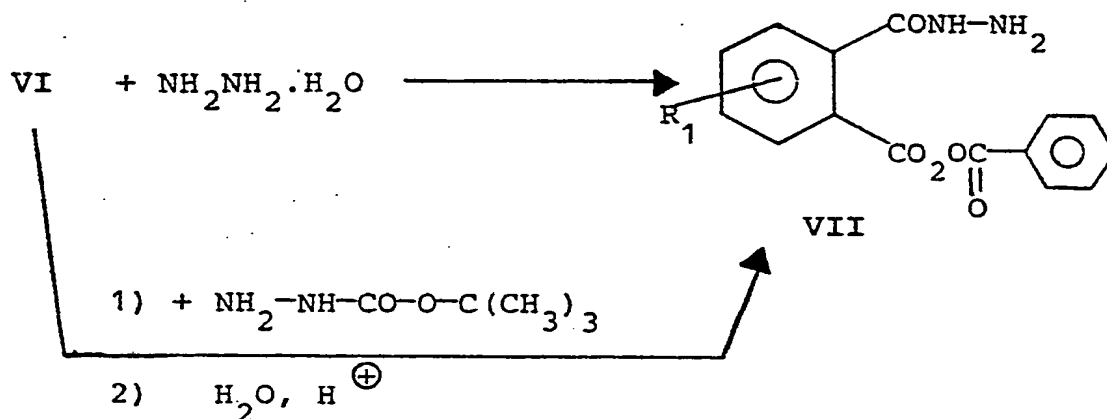
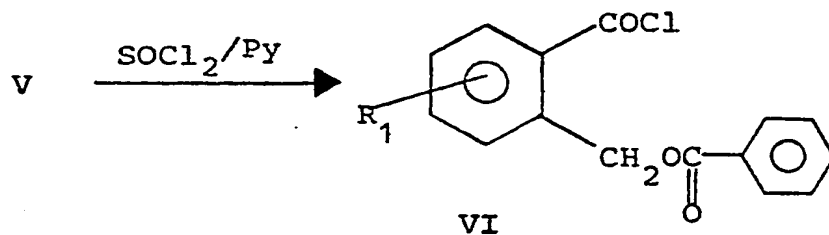
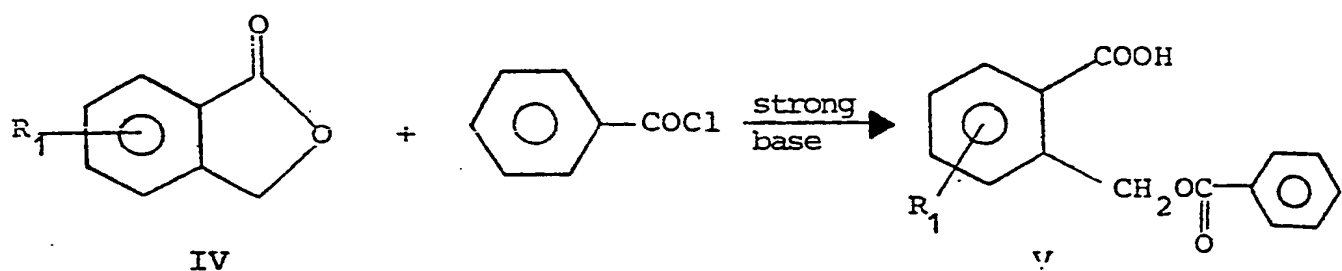
Alternatively, the starting compounds of formula II can be prepared by following the process summarized in  
10 the following scheme:

15

20

25

30



The first steps of the above process consist in the opening of the phthalide derivative IV with benzoyl chloride followed by the transformation of the acid V into the corresponding chloride VI by reaction with  
5 thionyl chloride in an inert high boiling organic solvent, in the presence of pyridine.

The acid chloride VI is then transformed into the corresponding hydrazide VII either directly by reaction with hydrazine hydrate, or by reaction with t-butylcarbazate followed by acid hydrolysis. Condensation of  
10 the obtained hydrazide with a suitably selected imino-ester yields the benzamidrazone VIII which easily cyclizes, by heating in an inert high boiling organic solvent and distilling off the water which  
15 forms, to the corresponding benzoyloxymethylphenyl-triazole IX which is finally subjected to saponification giving the desired hydroxymethylphenyl-triazole II.

The following examples illustrate the way of making  
20 the compounds of the invention and describe in detail some of them, but in no way they have to be construed as a limitation to the scope of the invention itself.

Example 1: 3-(3-methoxyphenyl)-5-(2-octanoyloxymethyl-  
25 phenyl)-1H-1,2,4-triazole

A solution of octanoyl chloride (4.25 ml, 25 mmole) in dioxane (10 ml) is dripped in ten minutes into a stirred suspension of 5-(2-hydroxymethylphenyl)-3-(3-methoxyphenyl)-1H-1,2,4-triazole (2.81 g, 10 mmole) and triethyl-  
30





amine (4.2 ml, 30 mmole) in dioxane (50 ml). After 1 hour, 8%  $\text{NaHCO}_3$  (50 ml) is added and the reaction mixture is heated to  $50^\circ\text{C}$  for two hours, cooled to room temperature, diluted with water (60 ml) and extracted with methylene chloride. The organic extracts are washed with water, dried over  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  and concentrated to dryness yielding a raw residue which is purified by silica-gel column chromatography eluting with a mixture 0% to 10% ethyl acetate in toluene and crystallized from isopropyl ether/petroleum ether. Yield: 56.5%. M.p.  $61^\circ\text{C}$  and  $87^\circ\text{C}$  (as a mixture of crystal forms).

Example 2: 5-(2-dodecanoyloxymethylphenyl)-3-(3-methoxyphenyl)-1H-1,2,4-triazole

15

The compound of the title has been prepared by following the same procedure described in the foregoing example but using dodecanoyl chloride instead of octanoyl chloride and a mixture of ethyl ether/petroleum ether instead of isopropyl ether/petroleum ether as the crystallization solvent. Yield: 59.5%. M.p.  $45^\circ\text{C}$  and  $57^\circ\text{C}$  (as a mixture of crystal forms).

Example 3: 3-(3-ethoxyphenyl)-5-(2-octanoyloxymethylphenyl)-1H-1,2,4-triazole

25

A mixture of 5-(2-hydroxymethylphenyl)-3-(3-ethoxyphenyl)-1H-1,2,4-triazole (2.36 g, 8 mmole) and octanoyl chloride (1.6 ml, 9.4 mmole) in 1,2-dichloroethane (24 ml) is heated to the reflux temperature with stirring. When

30

the reaction, which is followed by thin layer chromatography (silica-gel plates, toluene: ethyl acetate 1:1), is complete, the reaction mixture is cooled to room temperature and methanol (8 ml) is added. Then an excess of  
5  $\text{NaHCO}_3$  (1.21 g, 14.4 mmole) is added to neutralize the hydrochloric acid formed during the reaction, followed, after a few minutes, by anhydrous  $\text{K}_2\text{CO}_3$  (0.062 g, 0.45 mmole). When the partial transesterification of the N,O-diacyl derivative into the desired monoacyloxy one  
10 is complete, the reaction mixture is diluted with water (20 ml), the organic phase is separated and the aqueous one is extracted with methylene chloride (2 x 10 ml). The organic extracts are combined, washed with water, dried over  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  and concentrated to dryness giving  
15 a raw residue which is purified by crystallization from hexane. Yield: 61%. M.p. 87 - 89°C.

The following compounds have been prepared according to the method described in the foregoing example but using  
20 the reactants indicated between parenthesis:

Example 4: 5-(2-decanoyloxymethylphenyl)-3-(3-methoxyphenyl)-1H-1,2,4-triazole (from 5-(2-hydroxymethylphenyl)-3-(3-methoxyphenyl)-1H-1,2,4-triazole and decanoyl  
25 chloride). Yield: 35%. M.p. 88-90°C (from ethyl ether/petroleum ether).

Example 5: 3-(3,4-dimethoxyphenyl)-5-(2-octanoyloxymethylphenyl)-1H-1,2,4-triazole (from 5-(2-hydroxymethylphenyl)-3-(3,4-dimethoxyphenyl)-1H-1,2,4-triazole and  
30

octanoyl chloride). Yield: 75.1%. M.p. 76°C and 85°C  
(from ethyl ether/petroleum ether).

Example 6: 5-(2-dodecanoyloxymethylphenyl)-3-(3,4-dime-  
5 thoxyphenyl)-1H-1,2,4-triazole (from 5-(2-hydroxymethyl-  
phenyl)-3-(3,4-dimethoxyphenyl)-1H-1,2,4-triazole and  
dodecanoyl chloride). Yield: 63.5%. M.p. 89-91°C (from  
ligroine).

10 Example 7: 5-(2-decanoyloxymethylphenyl)-3-(3-ethoxy-  
phenyl)-1H-1,2,4-triazole

Triethylamine (3.4 ml, 24 mmole) and 4-dimethylamino-  
pyridine (0.275 g, 0.22 mmole) are added to a suspension  
15 of 5-(2-hydroxymethylphenyl)-3-(3-ethoxyphenyl)-1H-1,2,4-  
-triazole (6.5 g, 22 mmole) in 1,2-dichloroethane  
(40 ml). Then a solution of decanoyl chloride (5.3 ml,  
27 mmole) in 1,2-dichloroethane (10 ml) is dripped  
into the above mixture with stirring. The reaction  
20 mixture is then allowed to stand at room temperature  
for one night, washed with water (35 ml) first, then  
with 3% HCl (two 35-ml portions) and finally with water  
up to neutral reaction. The organic solution is then  
dried over Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> and concentrated to dryness yielding  
25 a raw residue which is crystallized from hexane/ethyl  
ether 5/1. M.p. 81-83°C. Yield: 85.9%.

By following the same procedure described above but using  
proper reactants, indicated between parenthesis, the  
30 following compounds have been prepared:



Example 8: 5-(2-decanoyloxymethylphenyl)-3-(3,4-dimethoxyphenyl)-1H-1,2,4-triazole (from 5-(2-hydroxymethylphenyl)-3-(3,4-dimethoxyphenyl)-1H-1,2,4-triazole and decanoyl chloride). Yield: 67.7%. M.p. 83-86°C (from ligroine).

5

Example 9: 3-(3-ethoxyphenyl)-5-(2-hexanoyloxymethylphenyl)-1H-1,2,4-triazole (from 3-(3-ethoxyphenyl)-5-(2-hydroxymethylphenyl)-1H-1,2,4-triazole and hexanoyl chloride). Yield: 69.5%. M.p. 93-95°C (from ethyl ether/petroleum ether).

10

The preparation of the compounds described in examples 3, 4, and 6 has been repeated by following the procedure described in example 7 with the following percent yields: 85.7, 73.3, and 84% respectively.

15

Example 10: 1-acetyl-3(5)-(2-decanoyloxymethylphenyl)-5(3)-(3,4-dimethoxyphenyl)-1H-1,2,4-triazole

20

A solution of 5-(2-decanoyloxymethylphenyl)-3-(3,4-dimethoxyphenyl)-1H-1,2,4-triazole (0.4 g, 0.86 mmole) described in example 9, and acetic anhydride (0.097 ml, 1.02 mmole) in benzene (10 ml) is heated to the reflux temperature for three hours.

25

Acetic anhydride (two 0.0485 ml and one 0.025 ml portions) is added at two hour intervals while the reaction mixture is heated to reflux for an overall reaction time of 10 hours.

30

The reaction mixture is then concentrated to dryness, taken up with benzene and concentrated again. The raw

5      Example 11: 1-hexanoyl-3(5)-(2-hexanoyloxymethylphenyl)-  
-5(3)-(3-methoxyphenyl)-1H-1,2,4-triazole

A solution of 5-(2-hydroxymethylphenyl)-3-(3-methoxy-phenyl)-1H-1,2,4-triazole (0.281 g, 1 mmole), triethyl-amine (0.28 ml, 2 mmole), and hexanoylchloride (0.42 ml, 3 mmole) in methylene chloride (15 ml) is stirred at room temperature for 1 hour, then a few crystals of dimethylaminopyridine are added. After 30 minutes the reaction mixture is diluted with methylene chloride (10 ml), washed with water first (two 10-ml portions), dried over sodium sulfate and concentrated to dryness. To the obtained oily residue (0.360 g) petroleum ether is added and the solid which forms, which consists of the mono-acyl derivative, is separated by filtration, while the filtrate which contains the di-acyl derivative is concentrated to dryness. This operation is repeated three times yielding 0.120 g of the compound of the title, as an oily product.

Example 12: 1-dodecanoyl-3(5)-(2-dodecanoyloxymethyl-  
phenyl)-5(3)-(3,4-dimethoxyphenyl)-1H-  
-1,2,4-triazole

5 The compound of the title has been prepared by following  
substantially the same procedure described in the fore-  
going example but using dodecanoyl chloride instead of  
hexanoyl chloride.

10 Once the oily residue is obtained, it is applied to a  
silica-gel column prepared in toluene. The column is  
developed with a mixture toluene/ethyl acetate wherein  
the percentage of ethyl acetate increases, starting  
from zero, by 2% every 300 ml. The compound of the title  
is recovered by collecting the 10% ethyl acetate frac-  
15 tions. M.p. 50-53°C (from ligroine).

Preparation of the starting compounds of formula II:

A) 5-(2-hydroxymethylphenyl)-3-(3-methoxyphenyl)-1H-  
20 1,2,4-triazole

A suspension of 16 g of 4- $\bar{2}$ -(3-methoxybenzyliden)hydra-  
zino $\bar{7}$ -1H-2,3-benzoxazine in 160 ml of anhydrous xylene  
is refluxed for 45 minutes and then cooled to about 0°C.  
The solid which precipitates is recovered by filtration  
25 and recrystallized from ethanol yielding 14.7 g of the  
compound of the title. M.p. 157-59°C.

B/ 5-(2-hydroxymethylphenyl)-3-(3-methoxyphenyl)-1H-  
-1,2,4-triazole

30



1) 2-benzoyloxymethylbenzoic acid (V :  $R_1=H$ )

Phthalide (134 g, 1 mole) is dissolved in 20% NaOH (715 ml, 3.58 mole) by heating the mixture to about 60°C.

The obtained solution is diluted with water (750 ml) and  
5 ice (5 kg). Benzoyl chloride (151 ml, 1.3 mole) is added  
in 10 minutes with vigorous stirring and about 1 hour  
later the pH of the reaction mixture is brought to 2.5  
by the addition of 10% HCl (750 ml). The solid which is  
collected by under vacuum filtration is washed carefully  
10 with warm water (4 x 1500 ml) and crystallized from  
ethanol/water 7/3 (800 ml), yielding 98.2 g of 2-benzoy-  
loxymethylbenzoic acid. M.p. 118-124°C.

2) 2-benzoyloxymethylbenzoic acid chloride (VI :  $R_1=H$ )

15 Anhydrous pyridine (24.4 ml, 0.3 mole) is added to a  
suspension of 2-benzoylmethylbenzoic acid (76.9 g, 0.3  
mole) in anhydrous toluene (225 ml). Then thionyl chlo-  
ride (323 ml, 4.5 mole) is added in 30 minutes and the  
reaction mixture is gradually heated to 80°C. After  
20 20 minutes at this temperature, the reaction mixture  
is concentrated to dryness under vacuum and the solid  
residue is extracted with anhydrous toluene at 60°C  
(two 500-ml plus two 250-ml portions). After evaporating  
off the organic solvent, the solid is triturated with  
25 hexane (250 ml) giving 78.2 g of the acid chloride VI.  
M.p. 51-52°C.

3) 2-benzoyloxymethylbenzoyl hydrazide (VII:  $R_1=H$ )

a) A solution of 2-benzoyloxymethylbenzoyl chloride  
(79.7 g, 0.29 mole) in methylene chloride (230 ml) is  
30 slowly added to a stirred solution of 98% hydrazine

hydrate (58 ml, 1.16 mole) in 95% ethanol (230 ml) cooled to 0°C.

The obtained reaction mixture is stirred at room temperature for two hours, then the lower phase is separated, and the upper one is extracted with methylene chloride (two 50-ml portions). The combined methylene chloride extracts are washed with an aqueous solution saturated with NaCl, dried over Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> and concentrated to dryness. The obtained residue is crystallized from methylene chloride/isopropyl ether yielding 58.4 g of 2-benzoyloxymethylbenzoyl hydrazide. M.p. 128-30°C.

b) A solution of 2-benzoyloxymethylbenzoyl chloride (2.75 g, 0.01 mole) in methylene chloride (5 ml) is dripped into a solution of t-butylcarbazate (1.32 g, 0.01 mole) and triethylamine (2.12 ml, 0.015 mole) in methylene chloride (10 ml) and the reaction mixture is stirred at room temperature for two hours. 37% HCl (8.8 ml) and methylene chloride (10 ml) are added and the mixture is stirred for an additional hour at room temperature. Then the pH of the reaction mixture is brought to 8 by the addition of 30% NaOH, the organic phase is separated and the aqueous one is extracted with methylene chloride (2 x 10 ml). The organic extracts are combined, washed, dried over Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> and concentrated to dryness. The residue thus obtained is crystallized from a mixture of methylene chloride/isopropyl ether 1:2 (60 ml) yielding 1.86 g of pure 2-benzoyloxymethylbenzoyl hydrazide. M.p. 132-33°C.



- 4) 2-benzoyloxymethylbenzoic acid /amino(3-methoxy-phenyl)methylen/hydrazide (VIII:  $R_1=R_3=H$ ,  $R_2=-OCH_3$ )

A solution of 2-benzoyloxymethylbenzoyl hydrazide (2.97 g, 11 mmole) and 3-methoxybenzimidic acid ethyl ester (2.17 g, 12.1 mmole) in sym-dichloroethane (30 ml) is heated on an oil bath to  $90^{\circ}C$ . After  $1\frac{1}{2}$  hour, the temperature is increased to  $110^{\circ}C$  and about 15 ml of the solvent is distilled off. The reaction mixture is then cooled to room temperature, and the precipitate is recovered by filtration, washed with methylene chloride and dried under vacuum yielding 3.8 g of benzamidrazone VIII. M.p.  $173-74^{\circ}C$ .

- 5) 3-(2-benzoyloxymethylphenyl)-5-(3-methoxyphenyl)-1H-1,2,4-triazole (IX:  $R_1=R_3=H$ ,  $R_2=-OCH_3$ )

A suspension of the benzamidrazone obtained in paragraph 4) above, in ten volumes of xylene is heated to the reflux temperature while water which forms is separated off as a binary azeotrope. After one hour the reaction mixture is cooled to room temperature and the precipitate is recovered by filtration and dried under vacuum yielding 3.05 g of 3-(2-benzoyloxymethylphenyl)-5-(3-methoxyphenyl)-1H-1,2,4-triazole. M.p.  $128-30^{\circ}C$ .

- 6) 3-(2-hydroxymethylphenyl)-5-(3-methoxyphenyl)-1H-1,2,4-triazole (II:  $R_1=R_3=H$ ,  $R_2=-OCH_3$ )

A solution of 3-(2-benzoyloxymethylphenyl)-5-(3-methoxyphenyl)-1H-1,2,4-triazole (37.1 g, 0.1 mole) in 10% NaOH (160 ml) and 95% ethanol (240 ml) is heated to  $70^{\circ}C$  for one hour, then ethanol is distilled off under vacuum and the reaction mixture is diluted with water (240 ml) and decolorized with activated carbon. The filtrate is brought to pH 8 by the addition of 10% HCl and stirred

at room temperature for a few hours. The solid which separates is recovered by filtration and dried under vacuum yielding 24.2 g of 3-(2-hydroxymethylphenyl)-5-(3-methoxyphenyl)-1H-1,2,4-triazole. M.p. 155-56°C.

5

The following compounds of formula II are prepared by following the same procedures described above under B<sup>-</sup>, but using the proper substituted benzimidic acid ethyl ester instead of 3-methoxybenzimidic acid ethyl ester in step 4.

10

C<sup>-</sup> 3-(3-ethoxyphenyl)-5-(2-hydroxymethylphenyl)-1H-1,2,4-triazole (M.p. 157-59°C)

15 D<sup>-</sup> 5-(2-hydroxymethylphenyl)-3-(3,4-dimethoxyphenyl)-1H-1,2,4-triazole (M.p. 184-86°C)

E<sup>-</sup> 5-(2-hydroxymethylphenyl)-3-(3,4-methylenedioxyphenyl)-1H-1,2,4-triazole (M.p. 214-16°C)

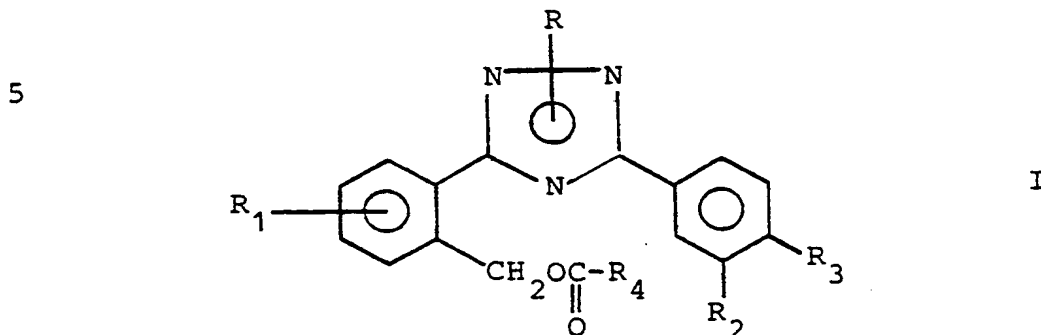
20

25

30

Claims for all designated countries except Austria

- 1) A 3,5-diphenyl-1H-1,2,4-triazole of formula I



- 10 wherein R may be located on one or the other of the two adjacent nitrogen atoms and may represent hydrogen or a group  $R_5$ -CO wherein  $R_5$  is an aliphatic, saturated or unsaturated, hydrocarbyl rest containing from 1 to 20 carbon atoms,  $R_1$ ,  $R_2$ , and  $R_3$ , each independently,
- 15 are selected from the group consisting of hydrogen, lower alkyl and lower alkoxy, or  $R_2$  and  $R_3$  taken together may represent a methylenedioxy group, and  $R_4$  is an aliphatic, saturated or unsaturated, hydrocarbyl rest of from 1 to 20 carbon atoms, with the proviso
- 20 that when R is hydrogen or an  $R_5$ -CO group, wherein  $R_5$  is an aliphatic, saturated or unsaturated, hydrocarbyl of 4 or less carbon atoms,  $R_4$  must contain 5 or more carbons.

- 25 2) A compound as in claim 1 wherein R may be located on one or the other of the two adjacent nitrogen atoms and represents hydrogen or an  $R_5$ -CO group wherein  $R_5$  is an aliphatic saturated hydrocarbyl rest of from 1 to 6 carbon atoms,  $R_1$  is hydrogen,
- 30  $R_2$  is a lower alkyl group,  $R_3$  is selected from the group

consisting of hydrogen, lower alkyl and lower alkoxy, or  $R_2$  and  $R_3$  taken together represent a methylenedioxy group, and  $R_4$  is aliphatic saturated hydrocarbyl rest of 5 to 20 carbon atoms.

5

3) A compound as in claim 1 wherein  $R$  and  $R_1$  are hydrogen,  $R_2$  is methoxy or ethoxy,  $R_3$  is hydrogen, methyl, methoxy or ethoxy, or  $R_2$  and  $R_3$  taken together represent a methylenedioxy group, and  $R_4$  is an aliphatic saturated hydrocarbyl group of 8 to 14 carbon atoms.

10

4) A compound as in any of the preceeding claims for use as an anti-reproductive agent.

15

5) An anti-reproductive pharmaceutical composition suitable for subcutaneous or intramuscular injection, containing a compound of claim 1, dissolved or suspended in a non-aqueous pharmaceutical vehicle.

20

6) A composition of claim 5 wherein the non-aqueous pharmaceutical vehicle is selected from the group consisting of oils of vegetable origin and the fat esters.

25

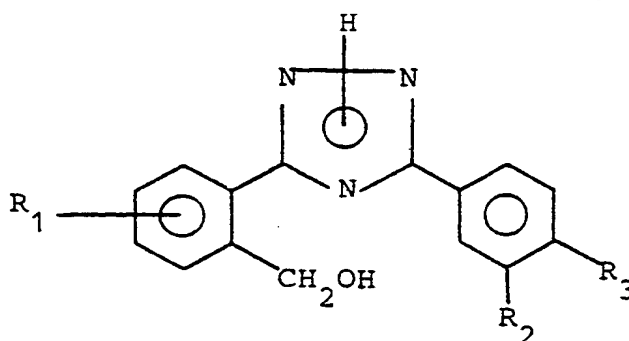
7) A composition as in claim 5 which contains from 1% to 10 % (w/v) of a compound of claim 1 as the active principle.

30

8) A process for preparing a compound as in claim 1 which

comprises reacting a 5-(2-hydroxymethylphenyl)-3-phenyl-  
-1H-1,2,4-triazole derivative of formula II

5

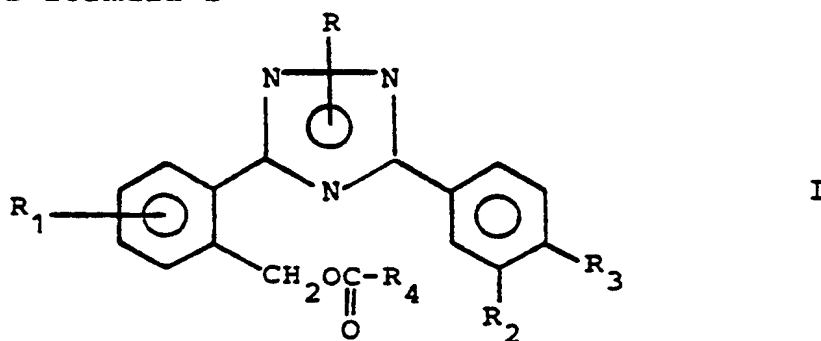


wherein  $R_1$ ,  $R_2$ , and  $R_3$  are as defined in claim 1, with  
at least the stoichiometric amount of an acylating agent  
of formula  $R_4$ -CO-X wherein X stands for a halogen atom  
or the group  $-O-\overset{\overset{O}{\parallel}}{C}-R_4$ , in the presence of an acid binding  
agent, whereby a compound of formula I is obtained  
wherein  $R_1$ ,  $R_2$ ,  $R_3$ , and  $R_4$  are as defined in claim 1  
and R is hydrogen or an  $R_5$ -CO group wherein  $R_5$  is  
identical to  $R_4$ , and when a compound of formula I is  
desired wherein R is an  $R_5$ -CO group wherein  $R_5$  is dif-  
ferent from  $R_4$  submitting the corresponding mono-acyl  
derivative of formula I, obtained as above, to common  
acylation procedures; said process being further charac-  
terized in that:

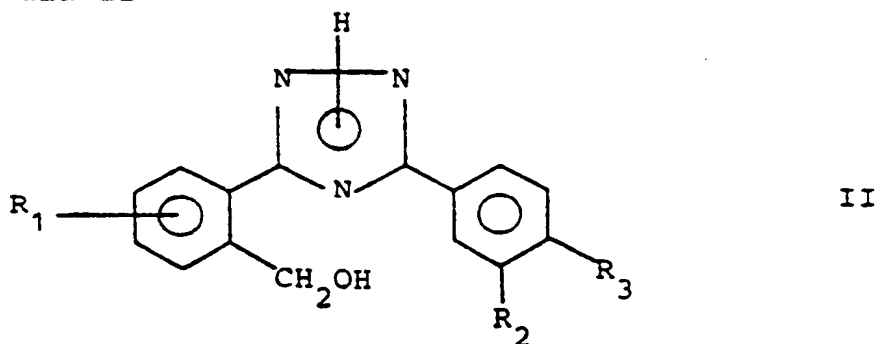
- a) when the selective acylation of the hydroxymethyl  
group is desired, the reaction between the starting  
compound of formula II and the acylating agent is preferably  
carried out in the presence of catalytic amounts of  
4-dimethylaminopyridine, and
- b) when a N,O-diacyl derivative is obtained, it may be  
transformed into the corresponding mono O-acyl deriva-  
tive by mild alkaline hydrolysis or by transesterifica-  
tion.

Claims for Austria

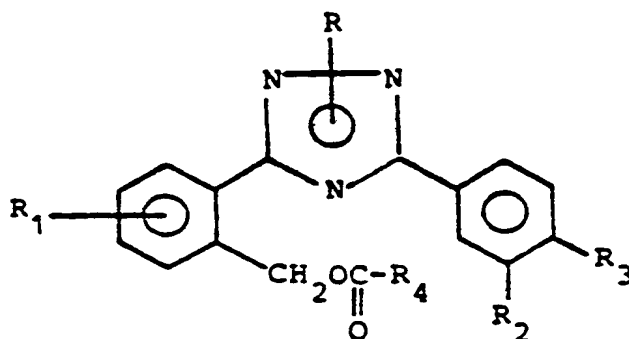
1) A process for preparing a 3,5-diphenyl-1H-1,2,4-triazole of formula I



10 wherein R may be located on one or the other of the two adjacent nitrogen atoms and may represent hydrogen or a group  $R_5$ -CO wherein  $R_5$  is an aliphatic, saturated or unsaturated, hydrocarbyl rest containing from 1 to 20 carbon atoms,  $R_1$ ,  $R_2$ , and  $R_3$ , each independently,  
 15 are selected from the group consisting of hydrogen, lower alkyl and lower alkoxy, or  $R_2$  and  $R_3$  taken together may represent a methylenedioxy group, and  $R_4$  is an aliphatic, saturated or unsaturated, hydrocarbyl rest of from 1 to 20 carbon atoms, with the proviso  
 20 that when R is hydrogen or an  $R_5$ -CO group, wherein  $R_5$  is an aliphatic, saturated or unsaturated, hydrocarbyl of 4 or less carbon atoms,  $R_4$  must contain 5 or more carbons which comprises reacting a 5-(2-hydroxy-methylphenyl)-3-phenyl-1H-1,2,4-triazole derivative  
 25 of formula II

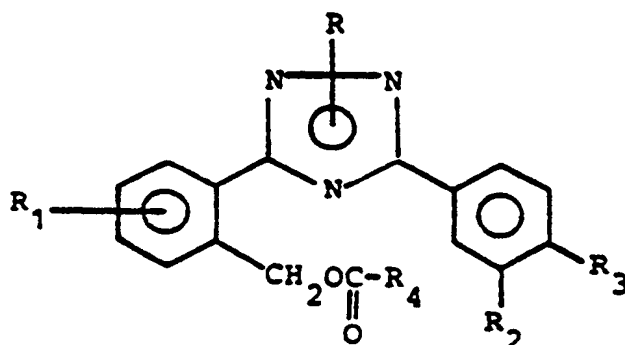


- wherein  $R_1$ ,  $R_2$ , and  $R_3$  are as defined above, with at least the stoichiometric amount of an acylating agent of formula  $R_4$ -CO-X wherein X stands for a halogen atom or the group  $-O-\overset{\overset{O}{\parallel}}{C}-R_4$ , in the presence of an acid binding agent, whereby a compound of formula I is obtained wherein  $R_1$ ,  $R_2$ ,  $R_3$ , and  $R_4$  are as defined above and R is hydrogen or an  $R_5$ -CO group wherein  $R_5$  is identical to  $R_4$ , and when a compound of formula I is desired wherein R is an  $R_5$ -CO group wherein  $R_5$  is different from  $R_4$  submitting the corresponding mono-acyl derivative of formula I, obtained as above, to common acylation procedures; said process being further characterized in that:
- when the selective acylation of the hydroxymethyl group is desired, the reaction between the starting compound of formula II and the acylating agent is preferably carried out in the presence of catalytic amounts of 4-dimethylaminopyridine, and
  - when a N,O-diacyl derivative is obtained, it may be transformed into the corresponding mono O-acyl derivative by mild alkaline hydrolysis or by transesterification.
- 2) A process as in claim 1 for preparing a 3,5-diphenyl-1H-1,2,4-triazole of formula I



wherein R may be located on one or the other of the two adjacent nitrogen atoms and represents hydrogen or an  $R_5$ -CO group wherein  $R_5$  is an aliphatic saturated hydrocarbyl rest of from 1 to 6 carbon atoms,  $R_1$  is hydrogen,  $R_2$  is a lower alkyl group,  $R_3$  is selected from the group consisting of hydrogen, lower alkyl and lower alkoxy, or  $R_2$  and  $R_3$  taken together represent a methylenedioxy group, and  $R_4$  is aliphatic saturated hydrocarbyl rest of 5 to 20 carbon atoms.

3) A process as in claim 1 for preparing a 3,5-diphenyl-1H-1,2,4-triazole of formula I



wherein R and  $R_1$  are hydrogen,  $R_2$  is methoxy or ethoxy,  $R_3$  is hydrogen, methyl, methoxy or ethoxy, or  $R_2$  and  $R_3$  taken together represent a methylenedioxy group, and  $R_4$  is an aliphatic saturated hydrocarbyl group of 8 to 14 carbon atoms.





European Patent  
Office

# EUROPEAN SEARCH REPORT

0080053  
Application Number

EP 82 10 9250

DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT			
Category	Citation of document with indication, where appropriate, of relevant passages	Relevant to claim	CLASSIFICATION OF THE APPLICATION (Int. Cl. 3)
D, A	--- EP-A-0 011 129 (GRUPPO LEPETIT S.p.A.) * Claim 1; page 1 *	1, 4	C 07 D 249/08 A 61 K 31/41
A	--- DE-A-2 819 372 (GRUPPO LEPETIT S.p.A.) * Claim 1 * & BE-A-866 728 (Cat. D, A)	1	
A	--- DE-A-2 943 326 (GRUPPO LEPETIT S.p.A.) * Claims 1, 12 * & BE-A-879 732 (Cat. D, A.)	1, 4	
A	--- US-A-4 151 169 (GRUPPO LEPETIT) * examples * -----	1	
The present search report has been drawn up for all claims			TECHNICAL FIELDS SEARCHED (Int. Cl. 3)
			A 61 K 31/41 C 07 D 249/08
Place of search BERLIN		Date of completion of the search 12-01-1983	Examiner PHILLIPS N.G.A.
CATEGORY OF CITED DOCUMENTS			
X : particularly relevant if taken alone Y : particularly relevant if combined with another document of the same category A : technological background O : non-written disclosure P : intermediate document		T : theory or principle underlying the invention E : earlier patent document, but published on, or after the filing date D : document cited in the application L : document cited for other reasons & : member of the same patent family, corresponding document	

**THIS PAGE BLANK (USPTO)**

A1

**DEMANDE  
DE BREVET D'INVENTION**

(21)

**N° 79 26903**

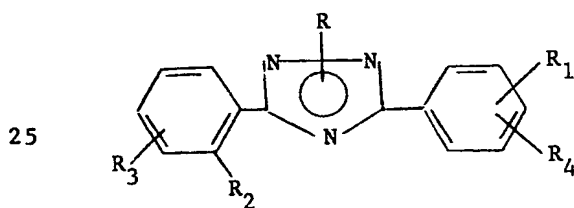
- 
- (54) Nouveaux dérivés de 1-acyl-3,5-diphényl-1H-1,2,4-triazoles, utiles notamment comme agents de régulation de la reproduction, et leurs procédés de préparation.
- (51) Classification internationale. (Int. Cl 3) C 07 D 249/08; A 61 K 31/41.
- (22) Date de dépôt ..... 30 octobre 1979.
- (33) (32) (31) Priorité revendiquée : *Demande de brevet déposée en Grande-Bretagne le 30 octobre 1978, n. 42.417/1978.*
- (41) Date de la mise à la disposition du public de la demande ..... B.O.P.I. — «Listes» n. 22 du 30-5-1980.
- 
- (71) Déposant : Société dite : GRUPPO LEPETIT S.p.A., résidant en Italie.
- (72) Invention de : Amedeo Omodei-Sale, Pietro Consonni et Giulio Galliani.
- (73) Titulaire : *Idem* (71)
- (74) Mandataire : Cabinet Beau de Loménie, 55, rue d'Amsterdam, 75008 Paris.
- 
-

Nouveaux dérivés 1-acyl-3,5-diphényl-1H-1,2,4-triazoles utiles notamment comme agents de régulation de la reproduction et leurs procédés de préparation.

L'invention concerne de nouveaux dérivés de 1-acyl-3,5-diphényl-1H-1,2,4-triazole intéressants dans la régulation de la fécondité, leurs procédés de préparation et leurs applications.

Les 1,2,4-triazoles 3,5-disubstitués dans lesquels les substituants en positions 3 et 5 sont des restes phényle sont connus dans la littérature chimique, voir par exemple K.T. Potts, Jour. Chem. Soc page 3461, 1954; D.L. Liljégren et Col. Jour. Chem. Soc; page 518, 1901 et C.A. 85 page 123931 s, 1976, mais ceux où 1'un des deux substituants dans les positions 3 et 5 est un groupe 2-acyloxyméthylphényle sont nouveaux. D'autre part les 1,2,4-triazoles 3,5-disubstitués ayant également un groupe acyle sur 1'un des deux atomes d'azote voisins sont une classe de composés qui a été peu étudiée. La littérature décrit les propriétés chimico-physiques du 1-acétyl-3,5-diphényl-1,3,4-triazole et du 1-acétyl-3-phényl-5-(4-méthylphényl)-1H-1,2,4-triazole (voir encore K.T. Potts, Jour. Chem. Soc. page 3461, 1954).

L'invention concerne de nouveaux 1-acyl-3,5-diphényl-1H-1,2,4-triazoles intéressants dans le contrôle de la reproduction, leur procédé de fabrication et leur utilisation comme agents de régulation de la reproduction. Plus particulièrement l'invention concerne de nouveaux dérivés de 1-acyl-3,5-diphényl-1H-1,2,4-triazole de formule générale :



I

dans laquelle

30 R peut être situé sur l'un des atomes d'azote voisins et peut représenter un atome d'hydrogène, un groupe  $R_5$ -CO dans lequel  $R_5$  est un groupe alkyle en  $C_1$ - $C_4$ , alcényle en  $C_2$ - $C_4$ , alcynyle en  $C_2$ - $C_4$ ,

- phényle, phényle substitué par 1 à 3 restes choisis parmi les halogènes et les groupes alkyle en  $C_1-C_4$ , alcoxy en  $C_1-C_4$ , trifluorométhyle, cyano, nitro, amino, di-alkyl(en  $C_1-C_4$ )amino, acyl(en  $C_2-C_4$ )amino et méthylènedioxy, benzyle, cinnamyle, amino,
- 5 mono- et dialkyl(en  $C_1-C_4$ ) amino, phénylamino, phénylamino substitué au noyau par 1 à 3 restes choisis parmi les halogènes et les groupes alkyle en  $C_1-C_4$ , alcoxy en  $C_1-C_4$ , trifluorométhyle, cyano, nitro, amino, di-(alkyl en  $C_1-C_4$ )amino, acyl(en  $C_2-C_4$ )amino et méthylènedioxy, halogénoalkyle en  $C_1-C_4$ , alcoxy en  $C_1-C_4$  et benzyloxy; un groupe
- 10  $R_6-SO_2$  où  $R_6$  représente un groupe alkyle en  $C_1-C_4$ , phényle, phényle substitué par un radical alkyle en  $C_1-C_4$ , alcoxy en  $C_1-C_4$  ou phénacétyle;
- 15  $R_1$  représente un atome d'hydrogène ou d'halogène ou un groupe alkyle en  $C_1-C_4$ , alcoxy en  $C_1-C_4$ , allyloxy, propargyloxy, trifluorométhyle, phényle, ou diméthylamino;
- $R_2$  représente un radical alkyle en  $C_1-C_4$  ou le groupe  $\begin{array}{c} \text{CH-OR}_8 \\ | \\ R_7 \end{array}$
- dans lequel  $R_7$  est un atome d'hydrogène ou un groupe méthyle et  $R_8$  est un groupe alkyle en  $C_1-C_4$ , le groupe  $R_5-CO$  ou le groupe  $R_6-SO_2$  où  $R_5$  et  $R_6$  sont tels que définis ci-dessus, ou bien  $R_7$  et  $R_8$  pris
- 20 ensemble peuvent représenter une liaison supplémentaire entre les atomes de carbone et d'oxygène;
- $R_3$  et  $R_4$  représentent chacun un atome d'hydrogène ou d'halogène ou un groupe alkyle en  $C_1-C_4$  ou alcoxy en  $C_1-C_4$ ;
- $R_1$  et  $R_4$  pris ensemble peuvent également présenter un groupe
- 25 méthylènedioxy; avec la condition que lorsque  $R$  représente l'hydrogène,  $R_2$  doit être le groupe  $\begin{array}{c} \text{CH-OR}_8 \\ | \\ R_7 \end{array}$  où  $R_8$  doit être le groupe  $R_5-CO$
- ou le groupe  $R_6-SO_2$  où  $R_5$  et  $R_6$  sont tels que définis ci-dessus; et leurs sels d'addition d'acides.

30 Dans la présente description, on entend par alkyle en  $C_1-C_4$  et alcoxy en  $C_1-C_4$  des radicaux alkyle et alcoxy à chaîne droite ou ramifiée contenant 1 à 4 atomes de carbone. Les termes "alcényle en  $C_2-C_4$ " et "alcynyle en  $C_2-C_4$ " désignent des restes d'hydrocarbures en  $C_2-C_4$  ayant une liaison double ou triple, respectivement.

Le terme "acylamino en C<sub>2</sub>-C<sub>4</sub>" désigne des groupes choisis parmi acétylamino, propionylamino, butyrylamino et isobutyrylamino. Le terme "halogéno" s'entend pour indiquer essentiellement le chlore, le fluor et le brome.

- 5 Un groupe préféré de composés comprend les composés de formule I dans laquelle R peut être situé sur l'un des deux atomes d'azote voisins et représente l'hydrogène ou le groupe R<sub>5</sub>-CO dans lequel R<sub>5</sub> est un groupe alkyle en C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, phényle, phényle substitué par un atome d'halogène ou un groupe alkyle en C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>,  
 10 alcoxy en C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, nitro, amino, mono- ou di-alkyl (en C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>) amino, phénylamino, phénylamino substitué au noyau par un atome d'halogène ou un groupe alkyle en C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, alcoxy en C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> et nitro, ou un groupe alcoxy en C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>; R<sub>1</sub> est choisi parmi les halogènes et les groupes alcoxy en C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, allyloxy et propargyloxy; R<sub>2</sub> peut représenter un radical  
 15 alkyle en C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> ou le groupe  $\begin{array}{c} \text{CH-OR}_8 \\ | \\ \text{R}_7 \end{array}$  dans lequel R<sub>7</sub> est l'hydrogène et R<sub>8</sub> est le groupe R<sub>5</sub>-CO où R<sub>5</sub> est tel que défini dans ce groupe préféré; R<sub>3</sub> et R<sub>4</sub> représentent chacun un atome d'hydrogène ou d'halogène ou un groupe alcoxy en C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>; avec la condition que, lorsque R est l'hydrogène, R<sub>2</sub> doit être le groupe  $\begin{array}{c} \text{CH-OR}_8 \\ | \\ \text{R}_7 \end{array}$  où R<sub>7</sub> doit  
 20 être l'hydrogène et R<sub>8</sub> le groupe R<sub>5</sub>-CO où R<sub>5</sub> est tel que défini dans ce groupe préféré; et leurs sels d'addition d'acides acceptables en pharmacie.

- Un second groupe préféré de composés comprend les composés de formule I dans laquelle R peut être situé sur l'un  
 25 des deux atomes d'azote voisins et représente un atome d'hydrogène ou un groupe R<sub>5</sub>-CO dans lequel R<sub>5</sub> est un groupe alkyle en C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, phénylamino, alkyl(en C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>) amino, di-alkyl(en C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>) amino, phénylamino, phénylamino substitué au noyau par un halogène ou un groupe alkyle en C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, alcoxy en C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> ou nitro; R<sub>1</sub> représente un  
 30 halogène ou un groupe alcoxy en C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, R<sub>2</sub> représente un radical alkyle en C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> ou le groupe  $\begin{array}{c} \text{CH-OR}_8 \\ | \\ \text{R}_7 \end{array}$  dans lequel R<sub>7</sub> est l'hydrogène et R<sub>8</sub> représente un groupe R<sub>5</sub>-CO dans lequel R<sub>5</sub> est tel que défini

dans ce groupe préféré;  $R_3$  et  $R_4$  représentent chacun un atome d'hydrogène ou d'halogène, un groupe alcoxy en  $C_1-C_4$ ; avec la condition que, lorsque  $R_1$  est l'hydrogène,  $R_2$  doit être le groupe  $\text{CH-OR}_8$  où  $R_7$  est l'hydrogène et  $R_8$  est un groupe  $R_5\text{-CO}$  dans lequel

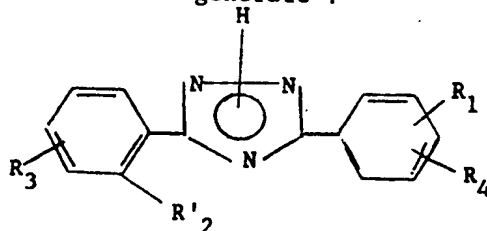
- 5  $R_5$  est tel que défini dans ce groupe préféré; et leurs sels d'addition d'acides acceptables en pharmacie.

- Un autre groupe particulièrement apprécié de composés comprend les composés de formule I dans laquelle R peut être situé sur l'un des deux atomes d'azote voisins et il représente le groupe  $R_5\text{-CO}$  dans lequel  $R_5$  est un groupe alkyle en  $C_1-C_4$ , phényle, amino, méthylamino, éthylamino, diméthylamino, diéthylamino, phénylamino, phénylamino substitué au noyau par un atome de fluor ou de chlore ou un groupe méthyle, éthyle, méthoxy, éthoxy, ou nitro ou un groupe en  $C_1-C_4$ ;  $R_1$  représente un atome de chlore ou
- 10 de fluor ou un groupe méthoxy ou éthoxy;  $R_2$  représente un radical alkyle en  $C_1-C_4$ ,  $R_3$  peut être un atome d'hydrogène de fluor, de chlore ou un groupe méthoxy ou éthoxy et  $R_4$  est un atome d'hydrogène; et leurs sels d'addition d'acides acceptables en pharmacie.

- Les sels acceptables en pharmacie comprennent
- 20 deux dérivés d'acides inorganiques tels qu'acides chlorhydrique, bromhydrique et sulfurique ainsi que ceux dérivés d'acides inorganiques tels qu'acides lactique, maléique, succinique, fumarique, oxalique, glutarique, citrique, malique, tartrique, p-toluène-sulfonique, benzènesulfonique, méthanesulfonique, cyclohexane-
- 25 sulfonique etc. On les prépare selon des méthodes classiques.

Les composés de l'invention sont préparés en soumettant à des procédés courants d'acylation un 1H-1,2,4-triazole 3,5-disubstitué de formule générale :

30



II

dans laquelle  $R_1$ ,  $R_3$  et  $R_4$  sont tels que définis ci-dessus et  $R'_2$  est un radical alkyle en  $C_1-C_4$  ou le groupe  $\underset{R_7}{\text{CH-OR}}'_8$  où  $R_7$  est

tel que défini ci-dessus et  $R'_8$  peut être un atome d'hydrogène ou un groupe alkyle en  $C_1-C_4$ , ou bien  $R_7$  et  $R'_8$  pris ensemble peuvent  
 5 représenter une liaison supplémentaire entre les atomes de carbone et d'oxygène. Ainsi donc, une méthode générale pour préparer les composés de formule I dans laquelle R est soit le groupe  $R_5\text{-CO}$  soit le groupe  $R_6\text{-SO}_2$  consiste à faire réagir une proportion molaire d'un triazole de formule II avec une proportion sensible-  
 10 ment équimoléculaire d'un agent acylant de formule  $R_5\text{-CO X}$  ou  $R_6\text{-SO}_2 \text{ X}$ , dans lequel  $R_5$  et  $R_6$  sont tels que défini ci-dessus et X est un atome d'halogène, de préférence le chlore, ou le radical 1-imidazolyle.

La réaction a été effectuée en présence d'un  
 15 accepteur d'acide par exemple une base azotée organique tertiaire, par exemple le triméthylamine, triéthylamine, pyridine, picoline, collidine et analogues, à une température qui peut varier entre la température ambiante et la température de reflux du mélange de réaction. La réaction peut s'effectuer en l'absence ou en présence  
 20 d'un solvant organique. Si on l'utilise, les solvants organiques préférés sont choisis parmi le benzène, le dioxanne, le tétrahydrofuranne, le 1,2-dichloroéthane, etc. On a également observé que la base tertiaire peut également agir comme solvant.

L'utilisation de la base organique azotée ter-  
 25 tiaire est évitée si la condensation est effectuée en utilisant comme substrat triazolique le sel d'un métal alcalin d'un triazole de formule II. A cet effet, on traite une proportion molaire de la substance choisie de formule II dans un solvant organique inerte anhydre, par exemple le benzène, dioxanne ou de préférence tétra-  
 30 hydrofuranne, en atmosphère de gaz inerte, par exemple l'azote ou l'argon, avec une proportion équimoléculaire d'un hydrure alcalin (suspension dans l'huile minérale), par exemple l'hydrure de sodium ou de potassium, ou un agent de métallation tel que butyllithium ou un réactif de Grignard. Le sel alcalin ainsi obtenu



n'est généralement pas isolé, mais on le fait réagir avec une quantité équimoléculaire (calculée sur le triazole de départ) du chlorure d'acyle choisi de formule  $R_5\text{-CO X}$  ou  $R_6\text{-SO}_2\text{X}$ , où  $R_5$ ,  $R_6$  et X sont tels que définis ci-dessus. La réaction est terminée en une durée variant d'environ 2 à 30 heures, à une température qui est de préférence la température ambiante. Un chauffage doux peut être appliqué parfois pour accélérer le processus d'acylation. Ce mode opératoire est spécialement adopté lorsque l'on désire des composés de formule I dans laquelle R est le groupe  $R_5\text{-CO}$  où  $R_5$  représente un groupe phényle, phényle substitué comme défini ci-dessus, benzyle, cinnamyle, di(alkyl en  $C_1\text{-C}_4$ )amino, alcoxy en  $C_1\text{-C}_4$  ou benzyloxy. Un moyen convenable pour préparer les composés de formule I dans laquelle R est un radical  $R_5\text{-CO}$  où  $R_5$  représente un groupe alkyle en  $C_1\text{-C}_4$ , alcényle en  $C_2\text{-C}_4$ , alcynyle en  $C_2\text{-C}_4$ , phényle, phényle substitué comme défini ci-dessus, cinnamyle, halogénoalkyle en  $C_1\text{-C}_4$  tel que chlorométhyle, dichlorométhyle et trichlorométhyle, consiste à faire réagir un triazole de formule II avec un anhydride de formule  $R_5\text{-CO-O-Y}$  dans laquelle  $R_5$  représente un groupe alkyle en  $C_1\text{-C}_4$ , alcényle en  $C_2\text{-C}_4$ , alcynyle en  $C_2\text{-C}_4$ , benzyle, phényle, phényle substitué tel que défini ci-dessus, cinnamyle et halogénoalkyle en  $C_1\text{-C}_4$  et Y peut être le même groupe  $R_5\text{-CO}$  où  $R_5$  représente un groupe alkyle en  $C_1\text{-C}_4$ , alcényle en  $C_2\text{-C}_4$ , alcynyle en  $C_2\text{-C}_4$ , benzyle, phényle, phényle substitué comme défini ci-dessus, cinnamyle, halogénoalkyle en  $C_1\text{-C}_4$  ou alcoxy en  $C_1\text{-C}_4$ . Dans la pratique actuelle, on met en contact une proportion molaire d'un triazole prédéterminé de formule II avec 1 à 3 équivalents molaires d'un anhydride de formule  $R_5\text{-CO-O-Y}$  où  $R_5$  représente un groupe alkyle en  $C_1\text{-C}_4$ , alcényle en  $C_2\text{-C}_4$ , alcynyle en  $C_2\text{-C}_4$ , benzyle, phényle, phényle substitué comme défini ci-dessus, cinnamyle ou halogénoalkyle en  $C_1\text{-C}_4$  et Y est tel que défini ci-dessus.

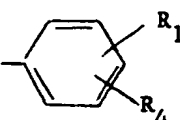
La présence d'un solvant n'est pas strictement nécessaire et dépend de la nature des deux partenaires de réaction. Lorsqu'on utilise un solvant, il est généralement choisi parmi les solvants organiques inertes, par exemple benzène, toluène, chlorure

de méthylène, dioxanne, tétrahydrofuranne ou leurs mélanges. La réaction est effectuée de préférence à la température d'ébullition du mélange de réaction, bien que l'on ait trouvé qu'elle se déroule de manière satisfaisante également à la température ambiante. Généralement, il faut environ 2 à 25 heures pour que la réaction soit terminée. Un procédé intéressant pour préparer les composés de formule I dans laquelle R est le groupe  $R_5$ -CO où  $R_5$  est un groupe amino, alkyl (en  $C_1$ - $C_4$ ) amino, phénylamino ou phénylamino substitué au noyau comme défini ci-dessus, consiste à faire réagir le substrat triazolique de formule II avec un isocyanate alcalin, un isocyanate d'alkyle en  $C_1$ - $C_4$  ou un isocyanate de phényle également substitué au noyau par 1 à 3 restes choisis indépendamment parmi les halogènes et les groupes alkyle en  $C_1$ - $C_4$ , alcoxy en  $C_1$ - $C_4$ , trifluorométhyle, cyano, nitro, amino, dialkyl(en  $C_1$ - $C_4$ ) amino, acyl(en  $C_2$ - $C_4$ ) amino et méthylènedioxy. Dans la pratique actuelle, la réaction est effectuée par mise en contact des réactifs en quantités sensiblement équimoléculaires, facultativement en présence d'un solvant organique, par exemple benzène, chlorure de méthylène, acétate d'éthyle, acétonitrile, etc à une température comprise entre la température ambiante et la température de reflux du mélange de réaction. La réaction est ensuite terminée en une durée variant d'environ 3 à 20 heures.

Il est clair pour l'homme de l'art que lorsqu'on utilise un triazole de formule II comme produit de départ dans lequel  $R'_2$  est le radical  $\underset{R_7}{\text{CH-OR}}'_8$  où  $R'_8$  est l'hydrogène, le groupe résultant  $\underset{R_7}{\text{CH-OH}}$  peut prendre part à la même réaction d'acylation illustrée ci-dessus. Ainsi donc, on peut obtenir des composés de formule I dans laquelle  $R_2$  représente le groupe  $\underset{R_7}{\text{CH-OR}}_8$  où  $R_8$  représente  $R_5$ -CO ou  $R_6$ -SO<sub>2</sub>,  $R_5$  et  $R_6$  ayant les mêmes significations que ci-dessus. Dans ce cas, le groupe acyle introduit sur l'un des deux atomes d'azote voisins du noyau triazole est le même groupe acyle qui a remplacé l'atome d'hydrogène du groupe  $\underset{R_7}{\text{CH-OH}}$ . Si on le désire on peut soumettre ces composés à une hydrolyse alcaline douce, de manière à obtenir des composés de formule I dans laquelle

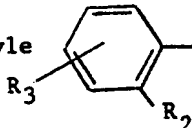
R est l'hydrogène,  $R_1$ ,  $R_3$  et  $R_4$  sont tels que définis ci-dessus et  $R_2$  est le groupe  $\text{CH-OR}_8$  où  $R_7$  est tel que défini ci-dessus et  $R_8$  représente  $R_5\text{-CO}$  ou  $R_6\text{SO}_2$ ,  $R_5$  et  $R_6$  étant définis comme ci-dessus.


Dans la pratique actuelle, l'hydrolyse est effectuée par mise en contact d'une proportion molaire du substrat triazolique prédéterminé avec environ deux équivalents molaires d'un agent alcalin doux, par exemple bicarbonate de sodium ou de potassium aqueux dilué, en présence d'un solvant organique par exemple dioxanne, tétrahydrofuranne, etc. à une température comprise environ entre la température ambiante et la température d'ébullition du mélange de réaction. L'hydrolyse est terminée en une durée variant d'environ 5 à 20 heures. Enfin, on a observé que les composés de formule I dans laquelle R est sur l'atome d'azote du noyau triazole

voisin de l'atome de carbone portant le substituant 

et représente un groupe  $R_5\text{CO}$  dans lequel  $R_5$  représente un groupe amino, alkyl(en  $C_1\text{-}C_4$ )amino, di(alkyl en  $C_1\text{-}C_4$ )amino phénylamino, ou phénylamino substitué au noyau comme ci-dessus, peuvent subir une transposition dans laquelle le radical R se déplace sur l'atome d'azote voisin. Dans la pratique actuelle, la transposition a lieu soit par chauffage d'une quantité molaire d'un substrat triazolique prédéterminé de formule I dans laquelle R est tel que défini ci-dessus à une température comprise entre environ 80 et 120°C, soit par dissolution du composé dans un solvant polaire tel que, par exemple, un alcool aliphatique en  $C_1\text{-}C_3$  et en laissant reposer la solution à la température ambiante pendant 3 à 8 heures. Les composés de formule I obtenus par les procédés décrits ci-dessus sont récupérés par des modes opératoires courants qui sont totalement familiers dans le domaine de la chimie organique. Ces modes opératoires consistent à amener à siccité le mélange de réaction, à reprendre le résidu par un solvant convenable où le produit final désiré cristallise. Une purification ultérieure par chromatographie sur colonne ou par recristallisation dans un solvant convenable peut parfois être nécessaire.

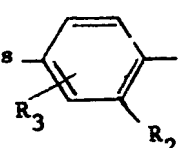
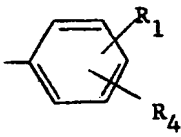
D'après ce que l'on sait de la littérature chimique (voir Kubota et Uda, Chem. Pharm. Bull. 23 (5), page 955, 1975), les 1,2,4-triazole-3,5-disubstitués de formule II doivent être considérés comme un mélange de deux formes tautomères, c'est-à-dire ceux dans lesquels l'atome d'hydrogène est situé dans l'un ou l'autre des atomes d'azote voisins. Pour la numérotation, dans le triazole non N-substitué, on attribue de manière classique la

position 5 au groupe phényle  et la position 3 à l'autre

10 groupe . A la température ordinaire, ces formes sont

dans un état d'équilibre dynamique, c'est-à-dire qu'elles s'échangent rapidement l'une avec l'autre et, selon la nature des substituants en positions 3 et 5, une forme peut prédominer sur l'autre. Il est donc clair pour l'homme de l'art que, selon les modes opératoires d'acylation décrits ci-dessus, les composés de formule I dans laquelle R est autre que l'hydrogène peuvent être obtenus sous forme de composés uniques dans lesquels un seul des deux 20 atomes d'azotes voisins est intervenu dans la réaction d'acylation, ainsi que d'un mélange des deux isomères possibles lorsque les deux atomes d'azote voisins sont intervenus dans la réaction d'acylation.

Dans la numérotation de ces triazoles N-substitués on attribue par convention le numéro 1 à l'atome d'azote portant le substituant R et le numéro 2 à l'atome d'azote voisin. Ainsi donc, on attribue aux atomes de carbone portant les substit-

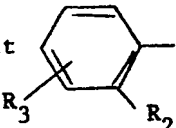
tuants  et  les numéros 3 et 5, respecti-

30 vement, selon celui des deux atomes d'azote voisins qui porte le substituant R.

L'obtention de composés uniques ou de mélanges des deux isomères possibles dépend, non seulement de la nature du composé de formule II, mais également du type de l'agent acylant et des conditions de réaction; cependant, une règle générale ne  
5 peut pas être établie. En tout cas, si l'on obtient un mélange d'isomères qui possède le même degré d'activité antireproduction que les composés individuels, on peut les séparer en les composants individuels au moyen de techniques chimico-physiques connues. A titre d'illustration du moyen permettant de résoudre un mélange en ses  
10 composants individuels, on citera la cristallisation fractionnée qui est basée sur les solubilités différentes des composants dans un solvant prédéterminé à des températures différentes. Les solvants convenables qui peuvent être avantageusement utilisés dans ce mode opératoire sont choisis parmi l'hexane, l'acétate d'éthyle, les éthers d'alkyle en  $C_1-C_4$ , le chlorure de méthylène, le pétrole  
15 léger et leurs mélanges. Un autre exemple est représenté par la chromatographie sur colonne sur des supports tamponnés, non acides, par exemple le gel de silice tamponné à pH 7. Un troisième exemple est représenté par la chromatographie liquide haute pression de préparation (HPLC) qui est mise en oeuvre uti-  
20 lisant des colonnes convenables, par exemple gel de silice estérifié par l'octylsilane ou l'octadécylsilane. D'autres modes opératoires évidents utiles pour résoudre un mélange d'isomères en ses composants individuels font partie du cadre de l'invention. La  
25 position du groupe acyle sur le noyau triazole a été étudié par des techniques de RMN. On a observé que l'introduction du groupe acyle sur l'un des deux atomes d'azote voisins du noyau triazole est responsable d'une variation du déplacement chimique (exprimé en unité  $\delta$ ) du ou des protons fixés à l'atome  
30 de carbone du radical  $R_2$  qui est directement lié au noyau benzénique, par rapport au déplacement chimique du ou des mêmes protons sur le même atome de carbone du composé non acylé correspondant. En gardant présentes à l'esprit les significations de  $R_2$ , ce ou ces protons seront désignés ci-après sous le nom de proton ou pro-  
35 tons tolyliques, tandis que la variation du déplacement chimique sera désignée par le symbole " $\Delta\delta$ ". Plus particulièrement, la

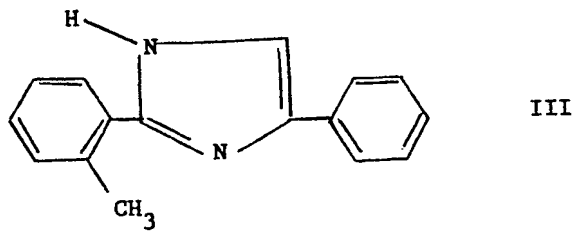
demanderesse a trouvé que l'introduction du groupe acyle sur le noyau triazole provoque dans certains cas un déplacement diamagnétique (déplacement vers les faibles valeurs  $\delta$ , c'est-à-dire  $\Delta\delta$  négatif) du ou des protons tolyliques par rapport aux composés non acylés correspondants, dans les autres cas un déplacement paramagnétique (déplacement vers les plus fortes valeurs de  $\delta$ , c'est-à-dire  $\Delta\delta$  positif).

Sur la base de ces observations et de considérations théoriques sur les effets stériques et électroniques du substituant acyle, on a attribué aux composés ayant une valeur négative de  $\Delta\delta$  la structure dans laquelle le groupe acyle est sur celui des deux atomes d'azote voisins qui est lié à l'atome de

carbone portant le substituant  tandis que l'on a attribué

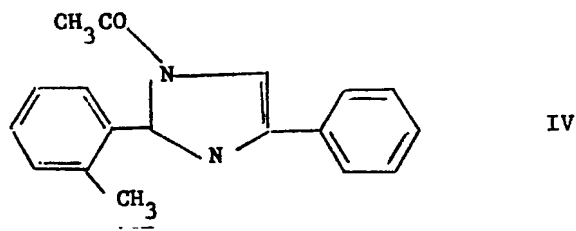
aux composés ayant une valeur positive de  $\Delta\delta$  la structure dans laquelle le groupe acyle est sur l'autre des atomes d'azote voisins. Ces hypothèses ont été confirmées par l'étude du même effet sur une paire de composés de structure très proche, à savoir le 4-phényl-2-(2-méthylphényl)-1H-imidazole de formule

20

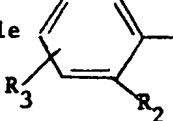


et le 1-acétyl-4-phényl-2-(2-méthylphényl)-1H-imidazole de formule

25



qui, en ce qui concerne le noyau hétérocyclique différent des substances de l'invention seulement par le remplacement de l'atome d'azote par un groupe CH. Les composés III et IV ont été préparés selon des procédés classiques qui sont illustrés dans les exemples ci-après. La comparaison des spectres de RMN des composés III et IV a confirmé l'hypothèse ci-dessus, c'est-à-dire que l'introduction du groupe acétyle dans la position indiquée de la formule IV provoque un  $\Delta\delta$  négatif des protons du groupe méthyle souligné par rapport à l'imidazole non acétylé de formule III. Il résulte également des considérations ci-dessus mentionnées que les composés de formule I dans laquelle R est l'hydrogène,  $R_1$ ,  $R_3$  et  $R_4$  sont comme définis ci-dessus et  $R_2$  est le groupe  $\text{CH}-\text{OR}_8$  où  $R_7$  est l'hydrogène ou un groupe méthyle et  $R_8$  est le groupe  $R_5-\text{CO}$  ou  $R_6-\text{SO}_2$  et  $R_5$  et  $R_6$  sont tels que définis ci-dessus, peuvent exister sous deux formes tautomères dans lesquelles l'atome d'hydrogène est situé sur l'un ou l'autre des atomes d'azote voisins du noyau triazole. Les deux formes doivent être considérées comme faisant partie de l'invention. De toute manière, dans ces derniers composés, pour

la numérotation, le noyau phényle  est considéré comme étant en position 5 et l'autre noyau phényle en position 3.

Comme indiqué ci-dessus, les composés de l'invention exercent une activité antireproduction très intéressante. Plus particulièrement, ils présentent une action antireproduction remarquable après coït et après implantation lorsqu'on les administre par diverses voies pharmacologiques à des animaux de laboratoire, par exemple rats, hamsters, chiens, singes et babouins. De plus l'activité antireproduction de ces nouveaux composés n'est pas associée à d'autres effets biologiques qui sont habituels avec les substances hormonales. L'utilisation des nouveaux 1-acyl-3,5-diphényl-1H-1,2,4-triazoles comme agents antireproduction concerne tous les aspects et les actions applicables industriellement de cet usage, y compris la mise en oeuvre des nouveaux composés dans

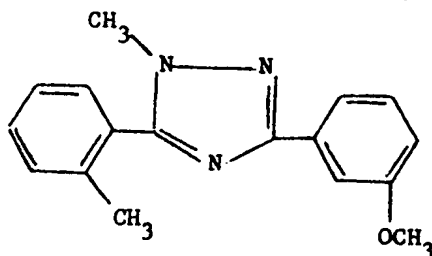
des compositions pharmaceutiques. Les compositions pharmaceutiques contenant ces composés actifs sont en effet un objet particulier de l'invention.

La régulation de la reproduction peut ordinairement être réalisée par diverses manières par l'administration de substances hormonales. Celles-ci peuvent commander l'inhibition de l'ovulation, le transport de l'oeuf, la fertilisation, l'implantation du zygote, la résorption du fœtus ou l'avortement. Ce n'est qu'avec l'inhibition de l'ovulation que l'on a mis au point une méthode satisfaisante qui est cliniquement utile. Les composés de l'invention permettent une approche totalement nouvelle de ce problème, dans laquelle on peut administrer un composé non hormonal par voie parentérale, orale ou intravaginale une ou plusieurs fois selon besoin après des "règles manquées" ou pour mettre fin à une gestation plus avancée. Des expériences représentatives pour déterminer l'activité antireproduction ont été effectuées avec des hamsters dorés femelles Syrie pesant 100 à 130 g. Les animaux sont appariés et l'on prend comme preuve de l'appariement la présence de sperme dans le vagin. On considère comme premier jour de gestation le jour où l'on décèle le sperme, puisque dans les laboratoires de la demanderesse et dans ceux d'autres chercheurs, 90 à 100 % des animaux qui ont été appariés d'après la présence de sperme dans le vagin sont en gestation.

La gestation est confirmée ultérieurement au moment de l'autopsie par la présence de fœtus ou de sites d'implantation dans l'utérus. Même si un animal avorte, il reste encore des cicatrices d'implantation comme preuve qu'il y a eu gestation. Les composés de l'invention, qui possèdent une solubilité élevée dans les véhicules pharmaceutiques couramment utilisés, sont dissous dans l'huile de sésame contenant 20 % de benzoate de benzyle et administrés par voie sous-cutanée à des doses de 10 mg/kg par jour pendant 5 jours à partir du quatrième jour de gestation (jours 4-8). Les animaux sont autopsiés le 14<sup>e</sup> jour et on recherche dans les utérus les preuves de gestation (sites d'implantation, résorption du fœtus ou fœtus vivants), l'hémorragie et la preuve d'anomalies de l'utérus, du placenta ou des fœtus. Un composé est considéré



comme actif s'il y a une réduction des foetus vivants chez au moins 60 % des animaux traités et la présence de sites d'implantation prouve que l'animal a été en gestation. Les composés de l'invention se révèlent actifs selon les critères ci-dessus mentionnés, tandis  
 5 qu'un composé de structure voisine, à savoir le 1-méthyl-3-(3-méthoxyphényl)-5-(2-méthylphényl)-1H-1,2,4-triazole de formule



(voir exemple 38 du brevet anglais n° 1 351 430), se révèle beaucoup moins actif.

On étudie ensuite les composés quand à la relation dose-activité et on détermine les  $DE_{50}$  correspondantes, c'est-à-dire les doses à 100 % d'activité (absence de foetus vivants)  
 15 chez 50 % des animaux. Le tableau ci-après indique les valeurs de  $DE_{50}$  de certains composés représentatifs de l'invention ainsi que celle de la substance connue mentionnée ci-dessus.

Les mêmes critères et conditions expérimentales  
 20 que ci-dessus sont également appliqués lorsque l'on étudie l'activité antireproduction des composés de l'invention chez d'autres espèces d'animal telles que par exemple rats, chiens, singes et babouins. Dans des expériences représentatives, on traite par voie sous-cutanée des rates Sprague-Dawley pesant 200-300 g avec une  
 25 dose de 20 mg/kg du composé à essayer dissous dans l'huile de sésame contenant 20 % de benzoate de benzyle pendant 5 jours consécutifs à partir du sixième jour de gestation. Le 16<sup>e</sup> jour on sacrifie les rates et on les autopsie et on examine les utérus comme indiqué ci-dessus pour les hamsters. Dans cette expérience également, les  
 30 composés de l'invention provoquent une réduction des foetus vivants chez au moins 60 % des rates traitées. On peut également obtenir

des résultats favorables en administrant les composés de l'invention par voie orale et par voie vaginale. Les expériences pour confirmer ces propriétés sont effectuées sur des hamsters en suivant les mêmes modes opératoires que ci-dessus, avec l'exception évidente que les composés sont administrés oralement ou par voie vaginale au lieu de sous-cutanée.

La réduction d'environ 60 % des foetus vivants est observée à une dose orale de 10 mg/kg. On trouve que la  $DE_{50}$  orale est d'environ 1 à 5 mg/kg.

Enfin, les composés de l'invention ont une très faible toxicité. En effet, leurs  $DL_{50}$ , déterminées selon la méthode de Lichtfield et Wilcoxon, Journ. Pharm. Expt Ther., 96 page 99, 1949, ne sont jamais inférieures à 600 mg/kg, lorsqu'on les administre à des souris par voie intrapéritonéale.

Les faits que les composés de l'invention possèdent une remarquable activité antireproduction, même par voie orale, et soient très solubles dans les supports pharmaceutiques courants représentent indubitablement d'autres propriétés importantes. A titre d'exemple, la solubilité élevée rend les composés facilement absorbables et incorporables dans des formes de dosage injectables appropriées et plus tolérables qui possèdent moins d'inconvénient que les formes correspondantes dans lesquelles l'ingrédient actif est en suspension dans le support. D'autre part, l'activité par voie orale ou intravaginale permet également d'incorporer les composés dans des préparations pharmaceutiques plus acceptables.

Il en résulte donc que les composés de l'invention peuvent être administrés de diverses manières : par voies orale, sous-cutanée, intramusculaire ou intravaginale.

Pour l'administration orale les substances sont incorporées dans des formes telles que tablettes, poudres dispersibles, capsules, granules, sirops, élixirs et solutions.

Les compositions pour usage par voie orale peuvent contenir un ou plusieurs adjuvants classiques tels que par exemple agents édulcorants, colorants, agents de revêtement et agent conservateur, pour donner une préparation élégante et

d'un goût agréable. Les tablettes peuvent contenir un ingrédient actif en mélange avec des excipients classiques acceptables en pharmacie par exemple des diluants inertes tels que carbonate de calcium, carbonate de sodium, lactose et talc, des agents de granulation et désagréments tels que, par exemple, amidon, acide alginique et carboxyméthylcellulose de sodium, des agents liants, par exemple amidon, gélatine, gomme arabique et polyvinylpyrrolidone et des agents lubrifiants, par exemple stéarate de magnésium, acide stéarique et talc.

Les sirops, elixirs et solutions sont élaborés de manière connue dans la technique. Ils peuvent contenir avec le composé actif des agents de mise en suspension tels, que par exemple, méthylcellulose, hydroxyéthylcellulose, gomme adragante et alginate de sodium, des agents mouillants par exemple lécithine, stéarate de polyoxyéthylène et monooléate de polyoxyéthylènesorbitane et les agents conservateurs édulcorants et tampons habituels. Une capsule ou tablette peut contenir l'ingrédient actif seul ou en mélange avec un diluant solide inerte tel que par exemple carbonate de calcium, phosphate de calcium et kaolin.

Outre la voie orale, on peut avantageusement utiliser d'autres voies d'administration utiles pour les composés de l'invention, telles que par exemple l'administration sous-cutanée ou intramusculaire.

L'ingrédient actif est ainsi incorporé dans des formes de dosage injectables. Ces compositions sont élaborées selon la technique et peuvent contenir des agents dispersants ou mouillants appropriés et des agents de suspension ou tampons identiques ou semblables à ceux mentionnés ci-dessus.

On peut également utiliser de manière avantageuse comme véhicule l'huile de sésame, l'alcool benzylique, le benzoate de benzyle, l'huile d'arachide et leurs mélanges. Une pastille vaginale peut également contenir l'ingrédient actif en mélange avec les supports courants par exemple gélatine, acide adipique, bicarbonate de sodium, lactose et analogues. Les composés de l'invention peuvent également être administrés sous forme de leurs sels d'addition d'acides non toxiques acceptables en pharmacie.

Ces sels possèdent le même degré d'activité que les bases libres à partir desquelles on les prépare facilement par réaction de la base avec un acide approprié et en conséquence ces sels d'addition d'acides font partie de l'invention. A titre d'exemple de ces sels, on peut citer les sels d'acides inorganiques tels que par exemple chlorhydrates, bromhydrates, sulfates, etc. et les sels d'acides organiques tels que succinates, benzoates, acétates, p-toluène-sulfonates, benzènesulfonates, maléates, tartrates, méthanesulfonates, cyclohexylsulfonates, etc.

La dose de l'ingrédient actif utilisée pour inhiber la reproduction peut varier entre de larges limites, selon la nature du composé.

De manière générale, on obtient de bons résultats lorsque les composés de formule I ci-dessus sont administrés en une dose unique de 0,1 à 25 mg/kg par voie intramusculaire ou en une dose multiple (pendant 5 à 10 jours) de 0,5 à 25 mg/kg par voie orale ou intravaginale. Les formes de dosage utiles à cet effet contiennent généralement d'environ 10 à 600 mg de l'ingrédient actif en mélange avec un support ou diluant solide ou liquide acceptable en pharmacie.

Les exemples suivants illustrent l'invention sans toutefois en limiter la portée. Dans ces exemples également on indique la valeur de  $\Delta S$  dans chaque composé où R est autre que l'hydrogène. Comme indiqué ci-dessus ce paramètre indique la position du radical R sur les deux atomes d'azote voisins du noyau triazole. Les rendements sont calculés sur le triazole de départ; les valeurs de  $\Delta S$  sont exprimées en ppm (parties par million)

#### Exemple 1

1-acétyl-3-(3-méthoxyphényl)-5-(2-méthylphényl)-1H-1,2,4-triazole.

On chauffe pendant 2 heures au bain-marie une solution de 0,8 g (0,003 mole) 3-(3-méthoxyphényl)-5-(2-méthylphényl)-1H-1,2,4-triazole et 3 ml (0,00317 mole) d'anhydride acétique. Après évaporation de l'excès d'anhydride par distillation sous vide, on reprend le résidu obtenu dans un mélange d'éther diisopropylique et de pétrole léger. Après repos pendant une nuit, il se forme un précipité que l'on recueille par filtration. On

obtient 0,72 g (rendement 78%) du composé recherché; F. 107-110°C  
 $\Delta\delta = - 0,26$ .

On prépare les composés des exemples 2 à 7  
selon le même mode opératoire.

5     Exemple 2

1-propionyl-3-(3-méthoxyphényl)-5-(2-méthylphényl)-1H-1,2,4-triazole,  
à partir du 3-(3-méthoxyphényl)-5-(2-méthylphényl)-1H-1,2,4-triazole  
et de l'anhydride propionique. Rendement 40 %; F. 84-86°C (dans le  
mélange éther éthylique-pétrole léger)  $\Delta\delta = - 0,26$ .

10    Exemple 3

1-(2,2-diméthylpropionyl)-3-(3-méthoxyphényl)-5-(2-méthylphényl)-  
1H-1,2,4-triazole à partir du 3-(3-méthoxyphényl)-5-(2-méthylphé-  
nyl)-1H-1,2,4-triazole et de l'anhydride 2,2-diméthylpropionique.  
Rendement 20%. Le composé est une huile non distillable.  $\Delta\delta = - 0,29$ .

15    Exemple 4

1-acétyl-3-(4-fluorophényl)-5-(2-méthylphényl)-1H-1,2,4-triazole,  
à partir du 3-(4-fluorophényl)-5-(2-méthylphényl)-1H-1,2,4-triazole  
et de l'anhydride acétique. Rendement 81 %. F. 118-120°C (dans  
l'éther tert.-butylméthylque.  $\Delta\delta = - 0,25$ .

20    Exemple 5

1-acétyl-5-(4-chloro-2-méthylphényl)-3-(3-méthoxyphényl)-1H-1,2,4-  
triazole, à partir du 5-(4-chloro-2-méthylphényl)-3-(3-méthoxy-  
phényl)-1H-1,2,4-triazole et de l'anhydride acétique. Rendement 50%.  
F. 101-103°C (dans le mélange éther éthylique-pétrole léger)  $\Delta\delta = - 0,28$ .

25    Exemple 6

1-acétyl-5-(2-éthylphényl)-3-(3-méthoxyphényl)-1H-1,2,4-triazole,  
à partir du 5-(2-éthylphényl)-3-(3-méthoxyphényl)-1H-1,2,4-triazole  
et de l'anhydride acétique. Rendement 68 %. F. 60-64°C (dans le pétrole  
léger)  $\Delta\delta = - 0,31$ .

30    Exemple 7

1-acétyl-5-(2-acétoxyméthylphényl)-3-(3-méthoxyphényl)-1H-1,2,4-  
triazole, à partir du 5-(2-hydroxyméthylphényl)-3-(3-méthoxyphényl)-  
1H-1,2,4-triazole et de l'anhydride acétique. Rendement 60 % .  
F. 108-110°C (dans l'éther tert.-butylméthylque)  $\Delta\delta = - 0,37$ .

Exemple 8

1-carbéthoxy-5-(2-éthylphényl)-3-(3-méthoxyphényl)-1H-1,2,4-  
triazole.

- A une solution de 5,58 g (0,02 mole) de
- 5 5-(2-éthylphényl)-3-(3-méthoxyphényl)-1H-1,2,4-triazole dans 50 ml de tétrahydrofurane anhydre, on ajoute 0,66 g (0,02 mole) d'une suspension huileuse à 80 % d'hydruure de sodium. Lorsque le dégagement d'hydrogène a cessé, on ajoute goutte à goutte en agitant une solution de 2 ml (0,02 mole) de chlorocarbonate d'éthyle dans 20 ml
- 10 de tétrahydrofurane anhydre et on maintient la température à 15-20°C. On continue à agiter pendant 2 heures et demie puis après addition de 200 ml d'éther éthylique anhydre, on filtre le mélange sous vide et on amène le filtrat à pH 3 au moyen du chlorure d'hydrogène. On filtre sous vide la faible quantité de triazole de
- 15 départ n'ayant pas réagi qui précipite sous forme de chlorhydrate, on ajoute au filtrat du bicarbonate de sodium solide et on agite le mélange résultant pendant 5 minutes. Après filtration des sels inorganiques, la solution est concentrée à environ 30 ml et maintenue pendant une nuit à environ -10°C. On obtient 3,65 g du composé
- 20 recherché. F. 80-82°C.  $\Delta \delta = -0,30$ .

On prépare selon le même mode opératoire les composés des exemples 9 à 12.

Exemple 9

- 25 1-carbométhoxy-5-(2-éthylphényl)-3-(3-méthoxyphényl)-1H-1,2,4-  
triazole, à partir du 5-(2-éthylphényl)-3-(3-méthoxyphényl)-1H-1,2,4-triazole et du chlorocarbonate de méthyle. Rendement 50% F. 95-97°C (dans le pétrole léger).  $\Delta \delta = -0,28$ .

Exemple 10

- 30 1-carbéthoxy-3-(3-méthoxyphényl)-5-(2-méthylphényl)-1H-1,2,4-  
triazole, à partir du 3-(3-méthoxyphényl)-5-(2-méthylphényl)-1H-1,2,4-triazole et du chlorocarbonate d'éthyle. Rendement 60% ; F. 77-81°C (dans le pétrole léger).  $\Delta \delta = -0,23$ .

Exemple 11

- 35 1-benzoyl-3-(3-méthoxyphényl)-5-(2-méthylphényl)-1H-1,2,4-triazole, à partir du 3-(3-méthoxyphényl)-5-(2-méthylphényl)-1H-1,2,4-triazole et du chlorure de benzoyle. Rendement 40 % ; F. 62-65°C (dans le mélange éther éthylique - pétrole léger).  $\Delta \delta = -0,18$ .

Exemple 12

1-diéthylcarbamoyl-3-(3-méthoxyphényl)-5-(4-méthoxy-2-méthylphényl)-1H-1,2,4-triazole, à partir de 3-(3-méthoxyphényl)-5-(4-méthoxy-2-méthylphényl)-1H-1,2,4-triazole et de chlorure de diéthylcarbamoyle.

5 Rendement 50 % F. 58-62°C (dans le mélange éther éthylique-pétrole léger)  $\Delta S = -0,20$ .

Exemple 13

3-(3-méthoxyphényl)-5-(2-méthylphényl)-1-phénylcarbamoyl-1H-1,2,4-triazole.

10 On agite pendant 7 heures à la température ambiante une solution de 0,053 g (0,002 mole) de 3-(3-méthoxyphényl)-5-(2-méthylphényl)-1H-1,2,4-triazole et 0,22 ml (0,002 mole) d'isocyanate de phényle dans 5 ml d'acétonitrile et on laisse ensuite  
15 reposer pendant une nuit. On évapore le solvant et on reprend le résidu d'abord dans l'hexane puis, après séparation du liquide et du solide par décantation, on recristallise dans l'acétonitrile.  
Rendement 0,25 g du composé recherché. F. 123-125.  $\Delta S = -0,18$ .

On prépare par le même mode opératoire les composés des exemples 14 à 20.

20 Exemple 14

1-éthylcarbamoyl-3-(3-méthoxyphényl)-5-(2-méthylphényl)-1H-1,2,4-triazole, à partir du 3-(3-méthoxyphényl)-5-(2-méthylphényl)-1H-1,2,4-triazole et de l'isocyanate d'éthyle. Rendement 80 % F. 117-119°C (dans le mélange éther éthylique-pétrole léger)  $\Delta S = -0,22$ .

25 Exemple 15

5-(2-éthylphényl)-3-(3-méthoxyphényl)-1-méthylcarbamoyl-1H-1,2,4-triazole, à partir du 5-(2-éthylphényl)-3-(3-méthoxyphényl)-1H-1,2,4-triazole et de l'isocyanate de méthyle. Rendement 60 %.

F. 107-108°C (dans le mélange éther éthylique-pétrole léger)  
30  $\Delta S = -0,31$ .

Exemple 16

5-(2-éthylphényl)-3-(3-méthoxyphényl)-1-phénylcarbamoyl-1H-1,2,4-triazole, à partir de 5-(2-éthylphényl)-3-(3-méthoxyphényl)-1H-1,2,4-triazole et de l'isocyanate de phényle. Rendement 76 %.

35 F. 99-100°C (dans l'éther éthylique).  $\Delta S = -0,20$ .

Exemple 17

5-(2-éthylphényl)-3-(3-méthoxyphényl)-1-(4-méthoxyphénylcarbamoyl)-  
1H-1,2,4-triazole, à partir du 5-(2-éthylphényl)-3-(3-méthoxyphényl)-  
 1H-1,2,4-triazole et de l'isocyanate de 4-méthoxyphényle. Rendement  
 5 57 %. F. 114-115°C (dans l'éther éthylique).  $\Delta S = -0,20$ .

Exemple 18

1-(2-chlorophénylcarbamoyl)-5-(2-éthylphényl)-3-(3-méthoxyphényl)-  
1H-1,2,4-triazole, à partir du 5-(2-éthylphényl)-3-(3-méthoxyphényl)-  
 1H-1,2,4-triazole et de l'isocyanate de 2-chlorophényle. Rendement  
 10 87 %. F. 127-129°C (dans l'acétonitrile).  $\Delta S = -0,20$ .

Exemple 19

1-(4-chlorophénylcarbamoyl)-5-(2-éthylphényl)-3-(3-méthoxyphényl)-  
1H-1,2,4-triazole, à partir du 5-(2-éthylphényl)-3-(3-méthoxyphényl)-  
 1,2,4-triazole et de l'isocyanate de 4-chlorophényle. Rendement 90 %.  
 15 F. 133-135°C dans l'acétonitrile).  $\Delta S = -0,29$ .

Exemple 20

5-(2-éthylphényl)-3-(3-méthoxyphényl)-1-(4-nitrophényl)carbamoyl-1H-  
1,2,4-triazole, à partir du 5-(2-éthylphényl)-3-(3-méthoxyphényl)-1H-  
 1,2,4-triazole et de l'isocyanate de 4-nitrophényle. Rendement 40 %.  
 20 F. 141-142°C (dans l'acétonitrile).  $\Delta S = -0,18$ .

Exemple 21

5-(2-éthylphényl)-3-(3-méthoxyphényl)-1-(4-méthylphénylcarbamoyl)-  
1H-1,2,4-triazole et 3-(2-éthylphényl)-5-(3-méthoxyphényl)-1-(4-  
méthylphénylcarbamoyl)-1H-1,2,4-triazole.

25 a) A une solution de 5 g (0,018 mole) de 5-(2-éthylphényl)-3-(3-méthoxyphényl)-1H-1,2,4-triazole dans 50 ml d'acétonitrile anhydre, on ajoute 2,25 ml (0,018 mole) d'isocyanate de 4-méthylphényle. On maintient le mélange en laissant dans l'obscurité pendant 18 heures,  
 30 puis on recueille le solide formé par filtration et on amène les liqueurs mères à siccité sous vide à la température ambiante. On reprend le résidu obtenu avec 20 ml d'éther éthylique, on filtre le mélange et on recueille le solide sur filtre avec le solide provenant de la première filtration. On obtient 5,9 g, (rendement 80 %) de 5-(2-éthylphényl)-3-(3-méthoxyphényl)-1-(4-méthylphénylcarbamoyl)-1H-1,2,4-triazole. F. 141-142°C (dans l'acétonitrile)  
 35  $\Delta S = -0,24$ .



b) A partir des liqueurs mères étherées provenant de la seconde filtration, il se sépare un produit solide qu'on recueille par filtration sous vide. On obtient 0,53 g, (rendement 7 %) de 3-(2-éthylphényl)-5-(3-méthoxyphényl)-1-(4-méthylphénylcarbamoyl)-1H-1,2,4-triazole. F. 95-96°C dans l'éther diéthylique.  $\Delta\delta = + 0,30$ .

On prépare par le même mode opératoire les produits des exemples 22 et 23.

#### Exemple 22

3-(3-méthoxyphényl)-5-(2-méthylphényl)-1-(4-méthylphénylcarbamoyl)-1H-1,2,4-triazole et 5-(3-méthoxyphényl)-3-(2-méthylphényl)-1-(4-méthylphénylcarbamoyl)-1H-1,2,4-triazole, à partir du 3-(3-méthoxyphényl)-5-(2-méthylphényl)-1H-1,2,4-triazole et de l'isocyanate de 4-méthylphényle.

a) 3-(3-méthoxyphényl)-5-(2-méthylphényl)-1-(4-méthylphénylcarbamoyl)-1H-1,2,4-triazole, rendement 75 %. F. 140-141°C (dans l'acétonitrile)  $\Delta\delta = - 0,16$ .

b) 5-(3-méthoxyphényl)-3-(2-méthylphényl)-1-(4-méthylphénylcarbamoyl)-1H-1,2,4-triazole, rendement 8 %. F. 92-94°C dans l'éther éthylique.  $\Delta\delta = + 0,28$ .

#### Exemple 23

3-(4-chlorophényl)-5-(2-méthylphényl)-1-(4-méthylphénylcarbamoyl)-1H-1,2,4-triazole et 5-(4-chlorophényl)-3-(2-méthylphényl)-1-(4-méthylphénylcarbamoyl)-1H-1,2,4-triazole, à partir du 3-(4-chlorophényl)-5-(2-méthylphényl)-1H-1,2,4-triazole et de l'isocyanate de 4-méthylphényle.

a) 3-(4-chlorophényl)-5-(2-méthylphényl)-1-(4-méthylphénylcarbamoyl)-1H-1,2,4-triazole. Rendement 20 %. F. 134-135°C dans l'acétonitrile.  $\Delta\delta = - 0,23$ .

b) 5-(4-chlorophényl)-3-(2-méthylphényl)-1-(4-méthylphénylcarbamoyl)-1H-1,3,4-triazole. Rendement 25 %. F. 132-134°C (dans l'acétonitrile)  $\Delta\delta = + 0,22$ .

#### Exemple 24

5-(2-acétoxyméthylphényl)-3-(3-méthoxyphényl)-1H-1,2,4-triazole.

A une solution de 0,44 g (0,0012 mole) du composé de l'exemple 7 dans 10 ml de dioxanne on ajoute à la température

ambiante 10 ml (0,0024 mole) d'une solution à 4 % de bicarbonate de sodium. On agite doucement pendant environ 3 heures, puis on laisse reposer le mélange à nouveau à la température ambiante pendant 15 heures. Après séparation du solvant par distillation sous vide on obtient un résidu que l'on extrait trois fois par l'éther éthylique. Après séchage sur sulfate de sodium et évaporation du solvant, on obtient un résidu que l'on recristallise dans le mélange hexane-éther éthylique. On obtient 0,254 g. (Rendement 65%) F. 83-87°C.

10 Exemple 25

5-(2-éthylphényl)-3-(3-méthoxyphényl)-1-(4-méthylphénylcarbamoyl)-1H-1,2,4-triazole.

On place dans un bain d'huile à 100°C un ballon de 10 ml contenant 0,1 g (0,000248 mole) d'un 3-(2-éthylphényl)-5-(3-méthoxyphényl)-1-(4-méthylphénylcarbamoyl)-1H-1,2,4,-triazole ( $\Delta\delta = + 0,30$ ) sous atmosphère d'argon. Le produit fond et se solidifie à nouveau en environ 1 min. Après refroidissement, on triture le produit obtenu avec une faible quantité d'éther éthylique et on le recueille par filtration sous vide. On obtient 0,095 g. Rendement 95 % du composé recherché. F. 141-142°C (dans l'acétonitrile)  $\Delta\delta = - 0,24$ .

Exemple 26

Préparation du 4-phényl-2-(2-méthylphényl)-1H-imidazole (composé de formule III).

25 A une solution de 6,1 g (0,0455 mole) de 2-méthylbenzamidine dans 25 ml de chloroforme on ajoute 3,6 g (0,018 mole) d' $\alpha$ -bromoacétophénone et on chauffe le mélange résultant au reflux pendant 4 heures. Après refroidissement et addition de 50 ml de chloroforme on lave le mélange de réaction d'abord par l'ammoniaque dilué, puis par l'eau, et ensuite on sèche sur sulfate de sodium. On 30 sépare le sulfate de sodium par filtration et on chromatographie le filtrat sur gel de silice en éluant par des mélanges  $\text{CHCl}_3/\text{CH}_3\text{COOC}_2\text{H}_5$  contenant jusqu'à un maximum de 4 % en volume de  $\text{CH}_3\text{COOC}_2\text{H}_5$ . On recueille les fractions éluées par le mélange  $\text{CHCl}_3/\text{CH}_3\text{COOC}_2\text{H}_5$  35 9:1 en volume, on évapore le solvant et on recristallise le résidu

dans le mélange éther éthylique-pétrole léger. On obtient 1,95 g. Rendement 46,3 % du composé recherché. F. 145-145°C.

Spectre de RMN (solvant :  $\text{CDCl}_3$ ; déplacements chimiques  $\delta$ );

2,42 (s, 3H,  $\text{CH}_3$  (protons tolyliques); 7,1-7,7 (m, 10H:9H aromatiques + NH), 7,20 (s, 1H, CH=).

s = singulet; m = multiplet.

#### Exemple 27

Préparation de 1-acétyl-4-phényl-2-(2-méthylphényl)-1H-imidazole  
(composé de formule IV)

10 On chauffe à 95°C pendant 2 heures au bain d'huile 0,702 g (0,003 mole) du composé de l'exemple 26 et 3 ml (0,00317 mole) d'anhydride acétique, puis on distille l'excès d'anhydride acétique sous vide. On cristallise le résidu obtenu dans un mélange éther-tert-butylméthylique-pétrole léger. On  
15 obtient 0,69 g. Rendement 83 % du composé recherché. F. 102-104°C. Spectre de RMN (solvant  $\text{CDCl}_3$ ; déplacement chimiques  $\delta$ ): 2,15 (s, 3H,  $\text{COCH}_3$ ); 2,24 (s, 3H,  $\text{CH}_3$ , protons tolyliques); 7,1-7,9 (m, 9H aromatiques); 7,94 (s, 1H, CH=).

20 L'introduction du groupe acétyle entraîne un  $\Delta\delta$  négatif des protons tolyliques.

#### Exemple 28

On prépare une fiole pour injection à partir de

25	1-acétyl-3-(3-méthoxyphényl)-5-(2-méthylphényl)-1H-1,2,4-triazole	30 mg
	benzoate de benzyle	220 mg
	huile de sésame	q.s.p. 2 ml

#### Exemple 29

30 On prépare une fiole pour injection à partir de

	1-acétyl-5-(2-éthylphényl)-3-(3-méthoxyphényl)-1H-1,2,4-triazole	30 mg
	alcool benzylique	100 mg
	huile d'arachide	q.s.p. 2 ml

Exemple 30

On prépare une fiole pour injection à partir

de

3-(3-méthoxyphényl)-5-(2-méthylphényl)-		
5	1-phénylcarbamoyle-1H-1,2,4-triazole	20 mg
	alcool benzylique	80 mg
	huile de ricin	q.s.p. 2 ml

Exemple 31

On prépare une tablette à revêtement de sucre

10 à partir de :

1-(2-chlorophénylcarbamoyle)-5-(2-éthylphényl)-		
	3-(3-méthoxyphényl)-1H-1,2,4-triazole	100 mg
	carboxyméthylcellulose de sodium	5 mg
	stéarate de magnésium	5 mg
15	gélatine	10 mg
	amidon	10 mg
	saccharose	25 mg
gomme arabique, lactose, dioxyde de titane, laque d'aluminium,		
selon les modes opératoires classiques.		

20 Exemple 32

On prépare une capsule à partir de

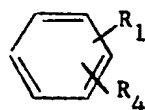
3-(2-éthylphényl)-5-(3-méthoxyphényl)-1-		
	(4-méthylphénylcarbamoyle)-1H-1,3,4-triazole	60 mg
	talc	5 mg
25	lactose	5 mg
	carboxyméthylcellulose de sodium	5 mg
	amidon	q.s.p. 150 mg

Exemple 33

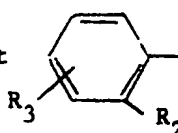
On prépare une tablette à partir de

30	5-(2-acétoxyméthylphényl)-3-(3-méthoxy-	
	phényl)-1H-1,2,4-triazole	100 mg
	lévilite	100 mg
	amidon	80 mg
	stéarate de magnésium	10 mg

35 Selon les modes opératoires illustrés ci-dessus,  
il est possible de préparer les composés de formule I énumérés ci-  
après. Les expressions -3(5)- et -5(3)- avant chaque substituant



et



indiquent que l'on peut préparer des

composés dans lesquels R, lorsqu'il représente  $R_5$ -CO ou  $R_6$ -SO<sub>2</sub>, est  
situé sur l'un ou l'autre des deux atomes d'azote voisins et par con-  
séquent, que les deux radicaux phényle ci-dessus peuvent être soit en  
5 position 3 soit en position 5.

-1H-1,2,4-triazole

- 1-Butyryl-3(5)-(3-méthoxyphényl)-5(3)-(2-méthylphényl)
- 1-Acétyl-3(5)-(3-éthoxyphényl)-5(3)-(2-méthylphényl)
- 3(5)-(3-Ethoxyphényl)-5(3)-(2-méthylphényl)-1-propionyl
- 10 1-Butyryl-5(3)-(2-éthylphényl)-3(5)-(3-méthoxyphényl)
- 1-Acétyl-3(5)-(3-allyloxyphényl)-5(3)-(2-éthylphényl)
- 3(5)-(3-Allyloxyphényl)-5(3)-(2-éthylphényl)-1-propionyl
- 1-Acétyl-5(3)-(2-éthylphényl)-3(5)-(3-fluorophényl)
- 5(3)-(2-Ethylphényl)-3(5)-(3-fluorophényl)-1-propionyl
- 15 1-Acétyl-5(3)-(2-éthylphényl)-3(5)-(3,4-méthylènedioxy-  
phényl)
- 5(3)-(2-Ethylphényl)-3(5)-(3,4-méthylènedioxyphényl)-1-  
propionyl)
- 1-Acétyl-5(3)-(2,4-diméthylphényl)-3(5)-(3-méthoxyphényl)
- 20 5(3)-(2,4-Diméthylphényl)-3(5)-(3-méthoxyphényl)-1-propionyl
- 5(3)-(4-Chloro-2-méthylphényl)-3(5)-(3-méthoxyphényl)-1-  
-propionyl
- 1-Acétyl-5(3)-(4-méthoxy-2-méthylphényl)-3(5)-(3-méthoxy-  
phényl)
- 25 5(3)-(4-Méthoxy-2-méthylphényl)-3(5)-(3-méthoxyphényl)-  
-1-propionyl
- 1-Acétyl-3(5)-(3-éthoxyphényl)-5(3)-(2-éthylphényl)
- 3(5)-(3-Ethoxyphényl)-5(3)-(2-éthylphényl)-1-propionyl

- 1-Acetyl-5(3)-(2-éthylphényl)-3(5)-(3,4-diméthoxyphényl)
- 5(3)-(2-Ethylphényl)-3(5)-(3,4-diméthoxyphényl)-1-propionyl
- 5 1-Acetyl-5(3)-(2-formylphényl)-3(5)-(3-méthoxyphényl)
- 5(3)-(2-Formylphényl)-3(5)-(3-méthoxyphényl)-1-propionyl
- 1-Benzoyl-3(5)-(3-éthoxyphényl)-5(3)-(2-méthylphényl)
- 1-Benzoyl-5(3)-(2-éthylphényl)-3(5)-(3-méthoxyphényl)
- 1-Benzoyl-5(3)-(2-éthylphényl)-3(5)-(3-fluorophényl)
- 10 1-Benzoyl-5(3)-(2-éthylphényl)-3(5)-(3,4-méthylènedioxyphényl)
- 1-Benzoyl-5(3)-(2,4-diméthylphényl)-3(5)-(3-méthoxyphényl)
- 1-Benzoyl-5(3)-(4-chloro-2-méthylphényl)-3(5)-(3-méthoxyphényl)
- 15 1-Benzoyl-5(3)-(4-méthoxy-2-méthylphényl)-3(5)-(3-méthoxyphényl)
- 1-Benzoyl-3(5)-(3-éthoxyphényl)-5(3)-(2-éthylphényl)
- 1-Benzoyl-5(3)-(2-éthylphényl)-3(5)-(3,4-diméthoxyphényl)
- 1-Benzoyl-5(3)-(2-formylphényl)-3(5)-(3-méthoxyphényl)
- 20 1-(4-Chlorobenzoyl)-3(5)-(3-méthoxyphényl)-5(3)-(2-méthylphényl)
- 1-(4-Fluorobenzoyl)-3(5)-(3-méthoxyphényl)-5(3)-(2-méthylphényl)
- 1-(4-Chlorobenzoyl)-5(3)-(2-éthylphényl)-3(5)-(3-méthoxyphényl)
- 25 phényl)
- 5(3)-(2-Ethylphényl)-1-(4-fluorobenzoyl)-3(5)-(3-méthoxyphényl)
- 1-(3-Ethylbenzoyl)-3(5)-(3-méthoxyphényl)-5(3)-(2-méthylphényl)
- 30 1-(3-Méthoxybenzoyl)-3(5)-(3-méthoxyphényl)-5(3)-(2-méthylphényl)

- 5 (3) - (2-Ethylphényl) - 1 - (3-méthoxybenzoyl) - 3 (5) - (3-méthoxyphényl)
- 1 - (3-Ethoxybenzoyl) - 3 (5) - (3-méthoxyphényl) - 5 (3) - (2-méthylphényl)
- 5 1 - (3-Ethoxybenzoyl) - 5 (3) - (2-éthylphényl) - 3 (5) - (3-méthoxyphényl)
- 3 (5) - (3-Méthoxyphényl) - 5 (3) - (2-Méthylphényl) - 1 - (4-trifluorométhylbenzoyl)
- 5 (3) - (2-Ethylphényl) - 3 (5) - (3-méthoxyphényl) - 1 - (4-trifluorométhylbenzoyl)
- 10 3 (5) - (3-Méthoxyphényl) - 1 - (3,4-méthylènedioxybenzoyl) - 5 (3) - (2-méthylphényl)
- 1 - (4-Diméthylaminobenzoyl) - 3 (5) - (3-méthoxyphényl) - 5 (3) - (2-méthylphényl)
- 15 1 - (3-Diméthylaminobenzoyl) - 5 (3) - (2-éthylphényl) - 3 (5) - (3-méthoxyphényl)
- 1 - Carbométhoxy - 5 (3) - (2-éthylphényl) - 3 (5) - (3-fluorophényl)
- 1 - Carbéthoxy - 5 (3) - (2-éthylphényl) - 3 (5) - (3,4-méthylènedioxyphényl)
- 20 1 - Carbopropoxy - 5 (3) - (2,4-diméthylphényl) - 3 (5) - (3-méthoxyphényl)
- 1 - Carbéthoxy - 5 (3) - (4-chloro-2-méthylphényl) - 3 (5) - (3-méthoxyphényl)
- 1 - Carbéthoxy - 5 (3) - (4-méthoxy-2-méthylphényl) - 3 (5) - (3-méthoxyphényl)
- 25 1 - Carbéthoxy - 3 (5) - (3-éthoxyphényl) - 5 (3) - (2-éthylphényl)
- 1 - Carbéthoxy - 5 (3) - (2-éthylphényl) - 3 (5) - (3,4-diméthoxyphényl)
- 1 - Carbéthoxy - 5 (3) - (2-formylphényl) - 3 (5) - (3-méthoxyphényl)
- 3 (5) - (3-Méthoxyphényl) - 5 (3) - (2-méthylphényl) - 1 - phénacétyl
- 30 1 - Carbamoyl - 3 (5) - (3-méthoxyphényl) - 5 (3) - (2-méthylphényl)
- 1 - Méthylcarbamoyl - 3 (5) - (3-éthoxyphényl) - 5 (3) - (2-méthylphényl)

- 1-Ethylcarbamoyl-5(3)-(2-éthylphényl)-3(5)-(3-méthoxyphényl)
- 1-(1-Propylcarbamoyl)-5(3)-(2-éthylphényl)-3(5)-(3-fluorophényl)
- 5 1-Ethylcarbamoyl-5(3)-(2-éthylphényl)-3(5)-(3,4-méthylènedioxyphényl)
- 1-Ethylcarbamoyl-5(3)-(4-chloro-2-méthylphényl)-3(5)-(3-méthoxyphényl)
- 1-Butylcarbamoyl-5(3)-(4-méthoxy-2-méthylphényl)-3(5)-
- 10 (3-méthoxyphényl)
- 1-Ethylcarbamoyl-5(3)-(2-éthylphényl)-3(5)-(3,4-diméthoxyphényl)
- 1-Diéthylcarbamoyl-3(5)-(3-méthoxyphényl)-5(3)-(2-méthylphényl)
- 15 1-Diéthylcarbamoyl-3(5)-(3-éthoxyphényl)-5(3)-(2-méthylphényl)
- 1-Diéthylcarbamoyl-5(3)-(2-éthylphényl)-3(5)-(3-méthoxyphényl)
- 3(5)-(3-Ethoxyphényl)-5(3)-(2-méthylphényl)-1-phénylcarbamoyl
- 20 5(3)-(2-Ethylphényl)-3(5)-(3-fluorophényl)-1-phénylcarbamoyl
- 5(3)-(2-Ethylphényl)-3(5)-(3,4-méthylènedioxyphényl)-1-phénylcarbamoyl
- 5(3)-(2,4-Diméthylphényl)-3(5)-(3-méthoxyphényl)-1-phénylcarbamoyl
- 25 5(3)-(4-Chloro-2-méthylphényl)-3(5)-(3-méthoxyphényl)-1-phénylcarbamoyl
- 5(3)-(4-Méthoxy-2-méthylphényl)-3(5)-(3-méthoxyphényl)-1-phénylcarbamoyl
- 3(5)-(3-Ethoxyphényl)-5(3)-(2-éthylphényl)-1-phénylcarbamoyl
- 30 moyl
- 5(3)-(2-Ethylphényl)-3(5)-(3,4-diméthoxyphényl)-1-phénylcarbamoyl



- 5 (3) - (2-Formylphényl) - 3 (5) - (3-méthoxyphényl) - 1-phényl-carbamoyl
- 1 - (4-Chloro-phénylcarbamoyl) - 3 (5) - (3-méthoxyphényl) - 5 (3) - (2-méthylphényl)
- 5 1 - (4-Fluoro-phénylcarbamoyl) - 3 (5) - (3-méthoxyphényl) - 5 (3) - (2-méthylphényl)
- 1 - (3-Chloro-phénylcarbamoyl) - 5 (3) - (2-éthylphényl) - 3 (5) - (3-méthoxyphényl)
- 5 (3) - (2-Ethylphényl) - 1 - (4-fluoro-phénylcarbamoyl) - 3 (5) - 10 - (3-méthoxyphényl)
- 1 - (3-Méthyl-phenylcarbamoyl) - 3 (5) - (3-méthoxyphényl) - 5 (3) - (2-méthylphényl)
- 3 (5) - (3-Méthoxyphényl) - 1 - (3-méthoxy-phénylcarbamoyl) - 5 (3) - (2-méthylphényl)
- 15 1 - (4-Méthoxy-phénylcarbamoyl) - 3 (5) - (3-méthoxyphényl) - 5 (3) - (2-méthylphényl)
- 5 (3) - (2-Ethylphényl) - 3 (5) - (3-méthoxyphényl) - 1 - (2-méthoxy-phénylcarbamoyl)
- 5 (3) - (2-Ethylphényl) - 3 (5) - (3-méthoxyphényl) - 1 - (3-méthoxy-20 phénylcarbamoyl)
- 1 - (4-Diméthylamino-phénylcarbamoyl) - 3 (5) - (3-méthoxyphényl) - 5 (3) - (2-méthylphényl)
- 1 - (4-Diméthylamino-phénylcarbamoyl) - 5 (3) - (2-éthylphényl) - 3 (5) - (3-méthoxyphényl)
- 25 3 (5) - (3-Méthoxyphényl) - 5 (3) - (2-méthylphényl) - 1 - (3,4-méthyl-enedioxy-phénylcarbamoyl)
- 3 (5) - (3-Méthoxyphényl) - 5 (3) - (2-méthylphényl) - 1 - (3-trifluoro-méthylphénylcarbamoyl)
- 30 5 (3) - (2-Ethylphényl) - 3 (5) - (3-méthoxyphényl) - 1 - (2-trifluoro-3 méthylphénylcarbamoyl)
- 3 (5) - (3-Méthoxyphényl) - 5 (3) - (2-méthylphényl) - 1-méthylsulfonyl

- 5 (3)-(2-Ethylphényl)-1-éthylsulfonyl-3 (5)-(3-méthoxyphényl)  
1-Benzènesulfonyl-3 (5)-(3-méthoxyphényl)-5 (3)-(2-méthylphényl)  
5 1-Benzènesulfonyl-5 (3)-(2-éthylphényl)-3 (5)-(3-méthoxyphenyl)  
3 (5)-(3-Méthoxyphenyl)-5 (3)-(2-méthylphényl)-1-toluènesulfonyl  
5 (3)-(2-Ethylphényl)-3 (5)-(3-méthoxyphényl)-1-toluènesulfo-  
10 nyl  
5 (3)-(2-Ethylphényl)-3 (5)-(3-méthoxyphényl)-1-phénacyl-sulfonyl  
3 (5)-(3-Méthoxyphényl)-1-propionyl-5 (3)-(2-propionyloxy-méthylphényl)  
15 1-Benzoyl-5 (3)-(2-benzoyloxyméthylphényl)-3 (5)-(3-méthoxyphényl)  
1-Carbamoyl-5 (3)-(2-carbamoyloxyméthylphényl)-3 (5)-(3-méthoxyphényl)  
1-Ethylcarbamoyl-5 (3)-(2-éthylcarbamoyloxyméthyl-phényl)-  
20 -3 (5)-(3-méthoxyphényl)  
1-Diéthylcarbamoyl-5 (3)-(2-diéthylcarbamoyloxyméthyl-phényl)-3 (5)-(3-méthoxyphényl)  
3 (5)-(3-Méthoxyphényl)-1-phénylcarbamoyl-5 (3)-(2-phényl-carbamoyloxyméthyl-phényl)  
25 5-(2-Benzoyloxyméthylphenyl)-3 (3-méthoxyphényl)  
3-(3-Méthoxyphényl)-5-(2-propionyloxyméthylphényl)  
5-(2-Carbamoyloxyméthylphényl)-3-(3-méthoxyphényl)  
5-(2-Ethylcarbamoyloxyméthyl-phényl)-3-(3-méthoxyphényl)  
5-(2-Diéthylcarbamoyloxyméthyl-phényl)-3-(3-méthoxyphényl)  
30 3-(3-Méthoxyphényl)-5-(2-phénylcarbamoyloxyméthyl-phényl)

- 1-Trifluoroacétyl-3-(3-méthoxyphényl)-5-(2-méthylphényl)  
 1-Trifluoroacétyl-3-(3-méthoxyphényl)-5-(2-éthylphényl)  
 1-(2-Buténoyl)-3-(3-méthoxyphényl)-5-(2-méthylphényl)  
 1-(2-Acryloyl)-3-(3-méthoxyphényl)-5-(2-éthylphényl)  
 5 1-Dichloroacétyl-3-(3-méthoxyphényl)-5-(2-éthylphényl)  
 1-Chloroacétyl-3-(3-méthoxyphényl)-5-(2-méthylphényl)  
 1-Trifluoroacétyl-3-(3-méthoxyphényl)-5- $\frac{1}{2}$ -(trifluoroacétoxy)méthylphényl  
 1-Cinnamoyl-3-(3-méthoxyphényl)-5-(2-éthylphényl)  
 10 1-(2-Propiolyl)-3-(3-méthoxyphényl)-5-(2-éthylphényl)  
 1-Cinnamoyl-3-(3-méthoxyphényl)-5-(2-méthylphényl)  
 1-Benzoyloxycarbonyl-3-(3-méthoxyphényl)-5-(2-éthylphényl)  
 1-Benzoyloxycarbonyl-3-(3-méthoxyphényl)-5-(2-méthylphényl)  
 5- $\frac{1}{2}$ -(Benzoyloxycarbonyloxy)méthylphényl-1-benzoyloxycarbonyl-3-(3-méthoxyphényl)  
 15 1-Cinnamoyl-3-(3-méthoxyphényl)-5- $\frac{1}{2}$ -(cinnamoyloxy)méthylphényl  
 3-(3-Méthoxyphényl)-5- $\frac{1}{2}$ -(trifluoroacétoxy)méthylphényl  
 3-(3-Méthoxyphényl)-5- $\frac{1}{2}$ -(benzoyloxycarbonyloxy)méthylphényl  
 20 3-(3-Méthoxyphényl)-5- $\frac{1}{2}$ -(cinnamoyloxy)méthylphényl  
 Préparation des 1H-1,2,4-triazoles 3,5-disubstitués.  
 A) 3-(3-méthoxyphényl)-5-(2-méthylphényl)-1H-1,2,4-triazole.  
 On chauffe au bain d'huile un mélange de 3,0 g (0,02 mole) de l'hydrazide d'acide 2-méthylbenzoïque et 4,83 g (0,027 mole) de 3-méthoxybenzimidate d'éthyle en agitant pendant environ 20 heures, en maintenant la température de bain d'huile à environ 125°C. Après refroidissement, on reprend la masse réactionnelle avec 100 ml d'éther éthylique et on extrait la solution étirée obtenue d'abord avec 50 ml d'hydroxyde de sodium aqueux à 5 % et ensuite deux fois par 30 ml d'eau. On combine l'eau et les extraits alcalins, on traite par le charbon décolorant pour séparer les impuretés et on filtre sur Célite. On amène le filtrat à pH 7 par addition d'acide chlorhydrique aqueux à 10 % en agitant; il se sépare une substance huileuse que

l'on extrait par l'éther éthylique. Après séchage sur sulfate de sodium, on évapore l'éther sous vide et on recristallise le résidu obtenu dans le mélange éther diisopropylique-hexane. Rendement 3,15 g F. 100-102°C.

- 5 On prépare par le même mode opératoire les
- 1H-1,2,4-triazoles 3,5-disubstitués de départ suivants.
- B) 3-(4-fluorophényl)-5-(2-méthylphényl)-1H-1,2,4-triazole  
F. 119-121°C (mélange hexane-éther diisopropylique).
- C) 3-(4-chlorophényl)-5-(2-méthylphényl)-1H-1,2,4-triazole  
10 F. 150-151°C (éther diisopropylique)
- D) 5-(2-éthylphényl)-3-(3-méthoxyphényl)-1H-1,2,4-triazole  
F. 175-177°C (éthanol-éther éthylique).
- E) 5-(4-méthoxy-2-méthylphényl)-3-(3-méthoxyphényl)-1H-1,2,4-triazole  
F. 121-122°C (éthanol-éther diéthylique).
- 15 F) 5-(4-chloro-2-méthylphényl)-3-(3-méthoxyphényl)-1H-1,2,4-triazole  
F. 137-138°C (éthanol-éther éthylique)

Il est entendu que l'invention n'est pas limitée aux modes de réalisation préférés décrits ci-dessus à titre d'illustration et que l'homme de l'art peut y apporter diverses modifications et divers changements sans toutefois s'écarter du cadre et de l'esprit de l'invention.

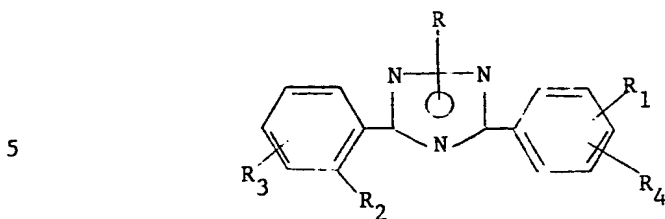
20

T A B L E A U

<u>Composé de l'exemple</u>	<u>DE<sub>50</sub> s.c. chez le hamster, mg/kg</u>
1	0,05
2	0,07
3	0,15
5	0,06
6	0,04
7	0,04
8	0,05
9	0,05
10	0,06
11	0,1
13	0,05
14	0,15
15	0,05
16	0,05
17	0,07
18	0,05
19	0,05
20	0,05
21a	0,05
21b	0,04
22a	0,08
22b	0,08
24	0,04
1-Méthyl-3-(3-méthoxyphényl)- -5-(2-méthylphényl)-1H-1,2,4- -triazole	>10

REVENDICATIONS

1. Nouveaux dérivés 1-acyl-3,5-diphényl-1H-1,2,4-triazoles, caractérisés en ce qu'ils répondent à la formule générale



dans laquelle

- R peut être situé sur l'un des atomes d'azote voisins et peut représenter un atome d'hydrogène, un groupe  $R_5$ -CO dans lequel  $R_5$  est un
- 10 groupe alkyle en  $C_1$ - $C_4$ , alcényle en  $C_2$ - $C_4$ , alcynyle en  $C_2$ - $C_4$ , phényle, phényle substitué par 1 à 3 restes choisis parmi les halogènes et les groupes alkyle en  $C_1$ - $C_4$ , alcoxy en  $C_1$ - $C_4$ , trifluorométhyle, cyano, nitro, amino, di-alkyl(en  $C_1$ - $C_4$ )amino, acyl(en  $C_2$ - $C_4$ )amino et méthylènedioxy, benzyle, cinnamyle, amino, mono- et dialkyl(en  $C_1$ - $C_4$ )
- 15 amino, phénylamino, phénylamino substitué au noyau par 1 à 3 restes choisis parmi les halogènes et les groupes alkyle en  $C_1$ - $C_4$ , alcoxy en  $C_1$ - $C_4$ , trifluorométhyle, cyano, nitro, amino, di-(alkyl en  $C_1$ - $C_4$ ) amino, acyl(en  $C_2$ - $C_4$ )amino et méthylènedioxy, halogénoalkyle en  $C_1$ - $C_4$ , alcoxy en  $C_1$ - $C_4$  et benzyloxy; un groupe  $R_6$ -SO<sub>2</sub> ou  $R_6$  représente
- 20 un groupe alkyle en  $C_1$ - $C_4$ , phényle, phényle substitué par un radical alkyle en  $C_1$ - $C_4$ , alcoxy en  $C_1$ - $C_4$  ou phénacétyle;
- $R_1$  représente un atome d'hydrogène ou d'halogène ou un groupe alkyle en  $C_1$ - $C_4$ , alcoxy en  $C_1$ - $C_4$ , allyloxy, propargyloxy, trifluorométhyle, phényle, ou diméthylamino;

- 25  $R_2$  représente un radical alkyle en  $C_1$ - $C_4$  ou le groupe  $\begin{matrix} \text{CH-OR}_8 \\ | \\ \text{R}_7 \end{matrix}$

- dans lequel  $R_7$  est un atome d'hydrogène ou un groupe méthyle et  $R_8$  est un groupe alkyle en  $C_1$ - $C_4$ , le groupe  $R_5$ -CO ou le groupe  $R_6$ -SO<sub>2</sub> où  $R_5$  et  $R_6$  sont tels que définis ci-dessus, ou bien  $R_7$  et  $R_8$  pris
- 30 ensemble peuvent représenter une liaison supplémentaire entre les atomes de carbone et d'oxygène;

$R_3$  et  $R_4$  représentent chacun un atome d'hydrogène ou d'halogène ou un groupe alkyle en  $C_1$ - $C_4$  ou alcoxy en  $C_1$ - $C_4$ ;

$R_1$  et  $R_4$  pris ensemble peuvent également présenter un groupe méthylènedioxy; avec la condition que, lorsque R représente l'hydrogène,  $R_2$  doit être le groupe  $\text{CH}-\text{OR}_8$  où  $R_8$  doit être le groupe  $R_5-\text{CO}$

ou le groupe  $R_6-\text{SO}_2$  où  $R_5$  et  $R_6$  sont tels que définis ci-dessus; et leurs sels d'addition d'acides.

2. Composés selon la revendication 1, caractérisés en ce qu'ils répondent à la formule I dans laquelle R peut être situé sur l'un des deux atomes d'azote voisins et représente l'hydrogène ou le groupe  $R_5-\text{CO}$  dans lequel  $R_5$  est un groupe alkyle en  $C_1-C_4$ , phényle, phényle substitué par un atome d'halogène ou un groupe alkyle en  $C_1-C_4$ , alcoxy en  $C_1-C_4$ , nitro, amino, mono-ou di-alkyl (en  $C_1-C_4$ ) amino, phénylamino, phénylamino substitué au noyau par un atome d'halogène ou un groupe alkyle en  $C_1-C_4$ , alcoxy en  $C_1-C_4$  et nitro ou un groupe alcoxy en  $C_1-C_4$ ;  $R_1$  est choisi parmi les halogènes et les groupes alcoxy en  $C_1-C_4$ , allyloxy et propargyloxy;  $R_2$  peut représenter un radical alkyle en  $C_1-C_4$  ou le groupe  $\text{CH}-\text{OR}_8$  dans lequel  $R_7$  est l'hydrogène et  $R_8$  est le groupe  $R_5-\text{CO}$  où  $R_5$  est tel que défini à la revendication 1;  $R_3$  et  $R_4$  représentent chacun un atome d'hydrogène ou d'halogène ou un groupe alcoxy en  $C_1-C_4$ ; avec la condition que, lorsque R est l'hydrogène,  $R_2$  doit être le groupe  $\text{CH}-\text{OR}_8$  où  $R_7$  doit être l'hydrogène et  $R_8$  le groupe  $R_5-\text{CO}$  où  $R_5$  est tel que défini à la revendication 1; et leurs sels d'addition d'acides.

3. Composés selon la revendication 1, caractérisés en ce qu'ils répondent à la formule I dans laquelle R peut être situé sur l'un des deux atomes d'azote voisins et représente un atome d'hydrogène ou un groupe  $R_5-\text{CO}$  dans lequel  $R_5$  est un groupe alkyle en  $C_1-C_4$ , phénylamino, alkyl(en  $C_1-C_4$ ) amino, di-alkyl(en  $C_1-C_4$ ) amino, phénylamino, phénylamino substitué au noyau par un halogène ou un groupe alkyle en  $C_1-C_4$ , alcoxy en  $C_1-C_4$  ou nitro;  $R_1$  représente un halogène ou un groupe alcoxy en  $C_1-C_4$ ,  $R_2$  représente un radical alkyle en  $C_1-C_4$  ou le groupe  $\text{CH}-\text{OR}_8$  dans lequel  $R_7$  est l'hydrogène et  $R_8$  représente un groupe  $R_5-\text{CO}$  dans lequel  $R_5$  est tel que défini

à la revendication 1;  $R_3$  et  $R_4$  représentent chacun un atome d'hydrogène ou d'halogène, un groupe alcoxy en  $C_1-C_4$ ; avec la condition que, lorsque  $R_1$  est l'hydrogène,  $R_2$  doit être le groupe  $\text{CH}-\text{OR}_8$  où

$R_7$

$R_7$  est l'hydrogène et  $R_8$  est un groupe  $R_5-\text{CO}$  dans lequel  $R_5$  est tel que défini à la revendication 1; et leurs sels d'addition d'acides.

4. Composés selon la revendication 1, caractérisés en ce qu'ils répondent à la formule I dans laquelle R peut être situé sur l'un des deux atomes d'azote voisins et il représente le groupe  $R_5-\text{CO}$  dans lequel  $R_5$  est un groupe alkyle en  $C_1-C_4$ , phényle, amino, méthylamino, éthylamino, diméthylamino, diéthylamino, phénylamino, phénylamino substitué au noyau par un atome de fluor ou de chlore ou un groupe méthyle, éthyle, méthoxy, éthoxy, ou nitro, ou un groupe alcoxy en  $C_1-C_4$ ;  $R_1$  représente un atome de chlore ou de fluor ou un groupe méthoxy ou éthoxy;  $R_2$  représente un radical alkyle en  $C_1-C_4$ ,  $R_3$  peut être un atome d'hydrogène, de fluor, de chlore ou un groupe méthoxy ou éthoxy et  $R_4$  est un atome d'hydrogène; et leurs sels d'addition d'acides.

5. Composé selon la revendication 1, caractérisé en ce qu'il consiste en 1-acétyl-3-(3-méthoxyphényl)-5-(2-méthylphényl)-1H-1,2,4-triazole.

6. Composé selon la revendication 1, caractérisé en ce qu'il consiste en 1-acétyl-5-(2-éthylphényl)-3-(3-méthoxyphényl)-1H-1,2,4-triazole.

7. Composé selon la revendication 1, caractérisé en ce qu'il consiste en 3-(3-méthoxyphényl)-5-(2-méthylphényl)-1-phénylcarbamoyl-1H-1,2,4-triazole.

8. Composé selon la revendication 1, caractérisé en ce qu'il consiste en 1-(2-chlorophénylcarbamoyl)-5-(2-éthylphényl)-3-(3-méthoxyphényl)-1H-1,2,4-triazole.

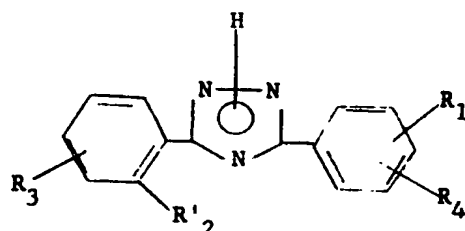
9. Composé selon la revendication 1, caractérisé en ce qu'il consiste en 3-(2-éthylphényl)-5-(3-méthoxyphényl)-1-(4-méthylphénylcarbamoyl)-1H-1,2,4-triazole.

10. Composé selon la revendication 1, caractérisé en ce qu'il consiste en 5-(2-acétoxyméthylphényl)-3-(3-méthoxyphényl)-1H-1,2,4-triazole.



11. Procédé de préparation des composés selon la revendication 1, caractérisé en ce qu'on fait réagir une proportion molaire d'un 1H-1,2,4-triazole 3,5-disubstitué de formule générale

5



II

10 dans laquelle  $R_1$ ,  $R_3$  et  $R_4$  sont tels que définis ci-dessus et  $R'_2$  est un radical alkyle en  $C_1-C_4$  ou le groupe  $CH-OR'_8$  où  $R_7$  est

tel que défini ci-dessus et  $R'_8$  peut être un atome d'hydrogène ou un groupe alkyle en  $C_1-C_4$ , ou bien  $R_7$  et  $R'_8$  pris ensemble peuvent représenter une liaison supplémentaire entre les atomes de carbone et d'oxygène, ou son sel de métal alcalin, avec 1-3 proportions

15 molaires d'un agent acylant choisi parmi :

- a) un composé de formule  $R_5-CO-X$  ou  $R_6-SO_2-X$  où  $R_5$  et  $R_6$  sont tels que définis ci-dessus et  $X$  est un atome d'halogène ou un radical 1-imidazolyle, entre la température ambiante et la température de reflux, pendant environ 2 à 30 heures;
- 20 b) un composé de formule  $(R_5-CO)-O-Y$  dans laquelle  $R_5$  représente un groupe alkyle en  $C_1-C_4$ , alcényle en  $C_2-C_4$ , alcynyle en  $C_2-C_4$ , benzyle, phényle, phényle substitué tel que défini ci-dessus, cinnamyle et halogénoalkyle en  $C_1-C_4$  et  $Y$  est le même groupe  $R_5-CO$  où  $R_5$  représente un groupe alkyle en  $C_1-C_4$ , alcényle en  $C_2-C_4$ , alcynyle en  $C_2-C_4$ , benzyle, phényle, phényle substitué comme défini ci-dessus, cinnamyle, halogénoalkyle en  $C_1-C_4$  ou alcoxy en  $C_1-C_4$ ,
- 25 entre la température ambiante et la température de reflux, pendant environ 2 à 25 heures, pour obtenir des composés de formule I dans laquelle  $R$  est un radical  $R_5-CO$  où  $R_5$  représente un groupe alkyle en  $C_1-C_4$ , alcényle en  $C_2-C_4$ , alcynyle en  $C_2-C_4$ , phényle, phényle substitué comme défini ci-dessus, cinnamyle ou halogénoalkyle en  $C_1-C_4$ ;  $R_1$ ,  $R_3$  et  $R_4$  sont tels que définis ci-dessus et  $R_2$  peut être un groupe alkyle en  $C_1-C_4$  ou le groupe  $CH-R_8$  où  $R_7$  est tel que défini
- 30

- ci-dessus et  $R_8$  est un groupe alkyle en  $C_1-C_4$  ou le groupe  $R_5-CO$  où  $R_5$  est un groupe alkyle en  $C_1-C_4$ , alcényle en  $C_2-C_4$ , alcynyle en  $C_2-C_4$ , phényle, phényle substitué comme ci-dessus, benzyle, cinnamyle, ou halogénoalkyle en  $C_1-C_4$ , ou bien  $R_7$  et  $R_8$  pris ensemble
- 5 représentent une liaison supplémentaire entre les atomes de carbone et d'oxygène; et
- c) un isocyanate alcalin, un isocyanate d'alkyle en  $C_1-C_4$  ou un isocyanate de phényle également substitué au noyau par 1 à 3 restes choisis indépendamment parmi les halogènes et les groupes alkyle en
- 10  $C_1-C_4$ , alcoxy en  $C_1-C_4$ , trifluorométhyle, cyano, nitro, amino, dialkyl(en  $C_1-C_4$ )amino, acyl(en  $C_2-C_4$ )amino et méthylènedioxy, pour obtenir des composés de formule I dans laquelle
- $R$  est le groupe  $R_5-CO$  où  $R_5$  est un groupe amino, alkylamino en  $C_1-C_4$ , phénylamino ou phénylamino substitué comme ci-dessus;  $R_1$ ,
- 15  $R_3$  et  $R_4$  sont tels que définis ci-dessus et  $R_2$  peut être un groupe alkyle en  $C_1-C_4$  ou le groupe  $\begin{array}{c} CH-OR_8 \\ | \\ R_7 \end{array}$  où  $R_7$  est tel que défini ci-
- dessus et  $R_8$  est un groupe alkyle en  $C_1-C_4$  ou le groupe  $R_5-CO$  où  $R_5$  est un groupe amino, alkylamino en  $C_1-C_4$ , phénylamino ou phénylamino substitué au noyau comme ci-dessus, ou bien  $R_7$  et  $R_8$  pris
- 20 ensemble représentent une liaison supplémentaire entre les atomes de carbone et d'oxygène; le procédé étant caractérisé en outre en ce que, si l'on désire des composés de formule I où  $R$  est l'hydrogène,  $R_1$ ,  $R_3$  et  $R_4$  sont tels que définis ci-dessus et  $R_2$  est le groupe  $\begin{array}{c} CH-OR_8 \\ | \\ R_7 \end{array}$  où  $R_7$  est tel que défini ci-dessus et  $R_8$  représente
- 25 le groupe  $R_5-CO$  ou le groupe  $R_6-SO_2$  où  $R_5$  et  $R_6$  sont tels que définis ci-dessus, on soumet à une hydrolyse alcaline douce les composés correspondants de formule I où  $R$  est  $R_5-CO$  ou  $R_6-SO_2$ , préparés selon a), b), et c).
12. Nouveaux agents antireproduction pour les animaux à
- 30 sang chaud, caractérisés en ce qu'ils consistent en 1-acyl-3,5-di-phényl-1H-1,2,4-triazoles selon la revendication 1 et leurs sels d'addition d'acides non toxiques acceptables en pharmacie.
13. Compositions vétérinaires, caractérisées en ce qu'elles contiennent au moins un ingrédient actif selon la revendication 12
- 35 en combinaison avec un support acceptable en pharmacie.

14. Formes d'administration des compositions selon la revendication 13, caractérisées en ce que la dose unitaire contient environ 10 à 600 mg d'ingrédient actif, à raison d'environ 0,1 à 25 mg/kg de poids corporel.

**THIS PAGE BLANK (USPTO)**